

Année 1965 - N° ~~62~~ 86

LA MYASTHÉNIE A DÉBUT NÉO-NATAL

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 21 juin 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAMIT Jacques

né le 23 juillet 1934

à Paris-XIX^e

EDITIONS DE L'A.G.E.L.

20, Rue François-Garcin — LYON (3^e)

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553409_0016

Année 1965 - N° 62

LA MYASTHENIE A DEBUT

NEO-NATAL

THESE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de
LYON

et soutenue publiquement le 21 juin 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

LAMIT Jacques
né le 23 juillet 1934
à Paris-XIX^e



EDITIONS DE L'A.G.E.L.
20, Rue François-Garcin - Lyon (3°)

1965

A MES PARENTS

En témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance

A MA FEMME et à MES ENFANTS

A MES FRERES et SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A LA MEMOIRE DU PROFESSEUR BERNHEIM

A NOTRE MAITRE et PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JEUNE

Au cours de deux semestres d'internat et tout particulièrement lors du second dans ce domaine de la pédiatrie qu'il organise, dirige et oriente, nous avons pu apprécier ses talents, son savoir, son étonnante mémoire, sa vivacité de compréhension, la finesse de son esprit.

Il nous fait l'honneur de nous accepter à son service. Nous lui disons le plaisir que nous en avons mais aussi la crainte que ce Maître nous inspire.

Qu'il soit assuré de notre entier dévouement et de notre grande admiration.

A NOS MAITRES et JUGES

Monsieur le Professeur MONNET

Il fut notre premier Maître dans la voie que nous avons choisie: nous le remercions de nous avoir enseigné la discipline dans le travail, la méthode rigoureuse dans la démarche diagnostique, l'exactitude des faits et des mots.

Nous sommes heureux qu'il soit de notre jury et nous lui témoignons notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé FRANCOIS

Il communique à tous ceux qui l'entourent son enthousiasme pour la médecine et son dévouement pour le malade.

Il nous a toujours accueilli avec attention et compréhension.

Nous lui exprimons notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé LARBRE

Il nous a enseigné, avec le brillant que tous lui connaissent, l'équilibre et la mesure dans la médecine et nous avons apprécié son sens de l'humain et de la souffrance.

Nous le remercions pour le contact direct et spontané qu'il nous a toujours réservé.

Qu'il nous permette de dire la profonde sympathie qu'il a fait naître et qui reste pleine de respect.

Monsieur le Professeur Agrégé GILLY

Nous le remercions d'avoir su nous instruire tout en conservant une ambiance agréable et détendue sous le ciel méditerranéen de l'hôpital Renée SABRAN.

Qu'il trouve ici l'expression de notre considération pour l'oeuvre qu'il a entreprise dans des conditions de vie difficiles.

Nous lui disons notre sincère attachement.

A nos Maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé PLAUCHU

Externat:

Monsieur le Professeur MATHIEU

Monsieur le Professeur BRUN

Monsieur le Professeur CIBERT

Monsieur le Professeur DELORE (in Memoriam)

Monsieur le Professeur Agrégé NAUSSAC

Monsieur le Professeur LEVRAT et

Monsieur le Professeur Agrégé BRETTE

Internat :

Monsieur le Professeur TOLOT

Monsieur le Professeur Agrégé BUFFARD

Monsieur le Professeur MONNET

Monsieur le Professeur BERNHEIM (in Memoriam) et

Monsieur le Professeur Agrégé FRANCOIS

Monsieur le Professeur Agrégé GILLY

Monsieur le Professeur Agrégé LARBRE

Monsieur le Professeur JEUNE (deux semestres)

A nos conférenciers d'externat et d'internat :

Messieurs les Docteurs

AIMARD - DEPLAGNE - DAUDET

A nos camarades d'internat.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires:

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J. F. CIER

Assesseurs: MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN,
GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET,
POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique & Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologique
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie & audio- phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologie
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale

MM. LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile & Hygiène du 1er Age
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A.
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
SARROUY Charles	Clinique médicale infantile
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
X.....	Clinique des maladies infectieuses
X.....	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-Radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine Générale
FRIES	Médecine Générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine Générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie Générale
VIALA	Médecine Générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
COLIN	Médecine légale

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES STAGIAIRES

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale

MM. DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la Thèse:

Président: M. le Professeur JEUNE

Assesseurs:MM. MONNET
LARBRE
GILLY
FRANCOIS

I - INTRODUCTION

Si la myasthénie, maladie d'ERB-GOLDFLAM, "myasthénie grave pseudo paralytique", est une affection relativement fréquente chez l'adulte, elle est déjà plus rare dans sa forme juvénile et infantile, exceptionnelle chez le nouveau-né.

Considérant donc cette période néo-natale, nous devons dès l'entrée préciser la terminologie que nous avons pu rencontrer et celle que nous utiliserons; préciser les limites de notre sujet.

En effet , l'état actuel de nos connaissances quant à la physio-pathologie et à la pathogénie de cette affection fait que nous hésitons encore entre maladie et syndrome et que toute approche de définition ne peut se faire qu'en se référant à :

- une symptomatologie clinique et électrique de grande variabilité
- une modalité évolutive capricieuse mais chronique
- un test thérapeutique d'ailleurs symptomatique et ni constant ni toujours spécifique.

Tous ces critères sont parfaitement définis chez l'adulte; en s'y référant on ne peut, parmi les différents tableaux décrits chez le nouveau-né, en retenir qu'un seul strictement comparable et par là méritant le terme de myasthénie pris au sens de maladie autonome.

On connaît en effet chez le nouveau-né trois ordres de fait :

1)- Un tableau clinique de myasthénie typique à cet âge mais qui présente deux caractères particuliers :

- . son apparition chez un nouveau-né dont la mère est elle-même myasthénique

- . son évolution transitoire, avec guérison définitive en quelques semaines.

Ce premier groupe a été appelé selon les auteurs :

- myasthénie néo natale (LEVIN)

- myasthénie néo natale transitoire (MILLICHAP)

- syndrome néo natal d'apparence myasthénique (MACRAE)

Il ne fera pas partie de notre étude et nous pensons qu'il faut dans ces cas parler de "syndrome" myasthénique et non de myasthénie puisque le critère évolutif si caractéristique de cette maladie est différent.

2)- Un tableau clinique de myasthénie

- . Chez un nouveau-né dont la mère est indemne de tout signe de l'affection, même latent,

- . affection qui évoluera pendant toute la vie du sujet avec des périodes de poussées et de rémissions, plus ou moins espacées et plus ou moins prononcées.

- Dénommés "myasthénie congénitale" (LEVIN)

- "myasthénie néo-natale persistante" (MILLICHAP)

ce sont ces cas qui font l'objet de notre travail; mais nous n'avons pas cru devoir garder le terme de myasthénie "congénitale" pourtant presque toujours rencontré dans la littérature.

En effet étymologiquement ce mot veut dire "né avec". Si dans tous les cas retenus les premiers signes de l'affection sont apparus dès la naissance (ou dans les premières heures lors du premier essai alimentaire), il en est le même le plus souvent

pour le syndrome myasthénique transitoire du nouveau-né de mère myasthénique, d'une part, et d'autre part nous ne savons pas si les cas observés chez le nourrisson ou le petit enfant ne sont pas aussi "congénitaux" mais à révélation plus tardive.

Que ce soit chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant, l'adolescent, l'adulte, il n'y a qu'une seule et même maladie, la myasthénie avec ses mêmes critères; la qualifier de "néo-natale" ne fait que lui fixer une limite dans le temps, ne fait que désigner la période de vie pendant laquelle se situent les premiers signes apparents.

Aussi avons nous éliminé de notre étude les cas de myasthénie dont les signes sont apparus après le premier mois, tels ceux de:

- ROTHBART	1937	premier signe à 6 semaines
- BARNES	1942	à 21 mois
- BESEDOVSKY	1944	à 18 mois
- BORNSTEIN	1953	à 3 mois (2 cas)
- THIBODEAU	1954	à 4/5 mois
- TUDDENHAM	1955	à 19 mois
- VALDES HUERTA	1955	à 6 mois
- BIEMOND	1955	à 3 mois
- MARINI	1962	à 4 mois

3)- Le dernier ordre de fait pose un problème de classification. Il s'agit d'un syndrome de myasthénie congénitale empruntant un des caractères de chaque groupe précédent :

- . il apparaît chez un nouveau-né de mère non malade
- . mais l'évolution en est régressive.

Nous ne connaissions que deux publications d'un tel syndrome :

- celle de M. GREER en 1960.
- celle de J. MARIE en 1961.

En fait, à l'occasion de ce travail, nous avons pu obte-

nir une suite à ces deux observations. (Nous en remercions ici bien sincèrement Messieurs les Professeurs M. GREER et A. HENNEQUET qui ont bien voulu répondre à notre demande).

Dans le cas de M. GREER, il s'agit en réalité d'une myasthénie typique à début néo-natal puisque depuis la publication de l'auteur, l'enfant a rechuté à plusieurs reprises et que ces rechutes sont toujours sensibles aux anticholinestérasiques. Nous versions donc cette observation au nombre des myasthénies.

Par contre l'observation de J. MARIE reste isolée , privilège difficile à défendre mais incontestable encore actuellement puisque 5 ans et demi après la disparition des signes, l'enfant n'a plus jamais représenté une manifestation qui aurait pu évoquer une rechute de myasthénie. Nous la présenterons à part sans prendre plus partie que l'auteur lui-même.

Ainsi précisé, l'objet de notre thèse nous a été fourni par l'observation d'un de ces cas exceptionnels de myasthénie chez le nouveau-né. (Service de Monsieur le Professeur JEUNE, hôpital Debrousse).

Notre travail comportera après un rappel historique :

- 1°) La présentation du cas observé
et la revue des observations retrouvées dans la littérature
(une vingtaine)
- 2°) Nous essayerons d'en dégager quelques considérations étiologiques, un aperçu symptomatique afin de pouvoir évoquer la myasthénie chez un nouveau-né présentant des signes cliniques plus ou moins riches et évocateurs.
- 3°) Signes qui feront rechercher bien d'autres affections si l'on ne pratique le test à la prostigmine.

- 4°) Test dont nous verrons la valeur et l'importance diagnostique chez le nouveau-né en regard des autres examens complémentaires.
- 5°) Et pourtant l'évolution bien particulière sera encore un apport essentiel au diagnostic. Evolution qui est en général favorable.

Mais le problème des cas méconnus est posé; il est en filigrane le souci essentiel de notre thèse: l'issue fatale sous l'aspect d'une crise subite d'asphyxie ou d'une fausse route pouvant en être l'évolution spontanée.

- 6°) Nous envisagerons enfin la thérapeutique et son interpénétration avec l'évolution spontanée.

La base en reste la prostigmine, d'effet uniquement symptomatique ;

mais nous considèrerons les problèmes du rôle du thymus et des effets de l'Aldactone, car ils se sont posés dans notre observation. Ces problèmes, à référence peut-être pathogénique, ne seront au passage que le seul abord des discussions et recherches toujours actuelles n'ayant pu encore éclaircir le mystère de la myasthénie quel qu'en soit l'âge de début.

II - HISTORIQUE

1/- GENERAL

La première description - passée d'ailleurs inaperçue - de la myasthénie est due à un médecin anglais Thomas WILLIS qui fit paraître à Oxford en 1672 "DE ANIMA BRUTORUM".

On nous comprendra de n'avoir pas su résister au désir de rapporter cette première description que nous avons pu retrouver grâce à la traduction d'après original qu'en a faite faire VAN BOGAERT.

"... ceux qui souffrent d'un manque d'esprits forceront ceux-ci, tant qu'ils le peuvent, au mouvement local. Le matin, dès qu'ils se lèvent, ils peuvent marcher fermement, jeter les bras çà et là, ou lever un poids; mais avant midi, la provision d'esprits qui s'était répandue dans les muscles étant presque consommée, ils peuvent à peine mouvoir la main ou le pied. Je soigne pour le moment une femme prudente et honnête qui, pendant plusieurs années, a été sujette à cette pseudo paralysie non seulement dans les membres mais aussi dans la langue. Celle-ci parle librement pendant un certain temps; mais après de longs entretiens....

Dans cette pseudo-paralysie, causée par le défaut d'esprits vitaux et dont l'origine est plutôt une faiblesse qu'une obstruction, on peut soupçonner que non seulement les esprits eux-mêmes ne sont plus là dans leur première abondance et que les particules originelles sont en souffrance, mais que la faiblesse et l'impuissance du mouvement local peuvent dépendre aussi quelque peu d'un défaut

de la jonction explosive qui est dépassée partout dans les fibres motrices par le sang...

....pareil à une poudre à feu pleine d'immondices grossières, les esprits aussi mal assemblés dans les muscles ne délivrent que des explosions rares et affaiblies."

Il y a trois siècles....

Est passée tout aussi inaperçue la première description anatomo-clinique de cet autre Anglais Samuel WILKS en 1877.

En 1878, W. ERB, alors qu'il était assistant à la clinique Heidelberg, individualise l'affection en l'isolant du cadre des paralysies bulbaires; il se base sur l'intégrité des formations nucléaires.

En 1891, GOLDFLAM souligne les caractères particuliers de la fatigabilité et l'alternance des périodes d'exacerbation et de rémission.

En 1895, dans un travail dont le titre est "Sur la myasthénie grave pseudoparalytique", JOLLY décrit la réaction électrique qui porte son nom et donne même une perspective thérapeutique qui ne sera reprise que plus tard.

La même année, la connaissance de la maladie est introduite en France par CHARCOT et MARINESCO (deux ans après la mort de CHARCOT).

LAQUER et WEIGERT en 1901 décrivent la présence d'une tumeur thymique avec amas lymphoïdes dans les muscles deltoïde et diaphragme. (Ils les interprètent d'ailleurs comme des métastases). Ainsi débutent les relations myasthénie-thymus qui iront jusqu'à la première thymectomie par SAUERBRUCK en 1931.

Au même moment, dans LANCET, sous le titre: "Traitement de la myasthénie grave avec la physostigmine" Mary WALKER préconise l'utilisation de cet antagoniste du curare (Esérine).

En 1935, EVERTS introduit la prostigmine plus maniable et la même année M. WALKER en publie la première application favorable.

VIETZ et SCHWARTZ en préconiseront l'utilisation comme test diagnostique et grâce à ce test la maladie trouvera une référence valable.

2/- CHEZ L'ENFANT, la description de la maladie est beaucoup plus rare. La première est celle de REMAK en 1892 chez un enfant de 12 ans. Le premier cas lyonnais est celui de MASSON et GIRARD en 1953 chez un garçon de 6 ans.

En 1942, STRICKOOT rapporte le premier cas de syndrome myasthénique chez un nouveau-né de mère atteinte de la même maladie.

Ce n'est qu'en 1948 que BOWMAN décrit une myasthénie dont les premiers signes sont apparus dès la naissance.

L'observation que nous allons maintenant rapporter constitue à notre connaissance la première en France: myasthénie ayant débuté à la naissance et nécessitant toujours actuellement la poursuite du traitement.

III - RAPPORT DES OBSERVATIONS

A- OBSERVATION PERSONNELLE

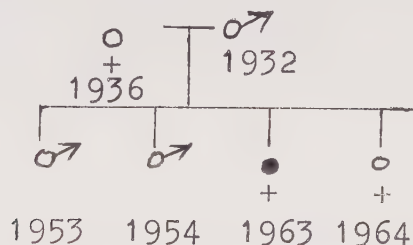
Claude C... est née le 7 Mai 1963.

Il n'y a pas d'antécédents familiaux particuliers :

Parents en bonne santé nés en 1932 et 1936

Deux frères plus âgés: 12 ans et 10 ans

Une soeur plus jeune née en Juin 1964



Aucun membre de la famille ne présente des signes cliniques pouvant évoquer une myasthénie (mais nous devons dire que chez aucun d'eux nous n'avons pratiqué de test provocateur à la quinine ou à la D-Tubocurarine).

La grossesse a été normale et les mouvements foetaux perçus.

L'accouchement s'est fait par présentation céphalique, sans aucune souffrance.

Le poids de naissance était de 3 000 gr.

On note pourtant que l'enfant n'a pas crié tout de suite et que son cri a été faible dans les premières 24 h.

1er épisode

Hospitalisée le 10 Mai 1963, donc au 3e jour, dans le service du Dr FLATTOT (Chalon/Saône) parce qu'elle présente depuis le premier essai des difficultés d'alimentation: elle ne tète pas.

Les gavages sont nécessaires pendant une semaine puis l'alimentation à la cuiller et enfin au biberon deviennent possibles spontanément vers le 10e jour. L'enfant est rendue à sa famille le 27 Mai 1963. Elle a alors 20 jours et pèse 3290 gr.

2e épisode

Dans sa famille, où elle reste jusqu'à l'âge de 3 mois, on ne remarque rien d'anormal:

- elle bouge normalement bras et jambes
- elle sourit à 1½ mois
- elle prend du poids régulièrement, environ 15 gr/jour,

cependant on note qu'elle est longue à téter, prenant ses 120 gr en ½ heure.

3e épisode

Brutalement le 7 Août 1963 (elle a alors 3 mois), après le biberon de 21 heures, l'enfant geint, s'encombre, présente des phases de pâleur et de cyanose. Elle est réhospitalisée le lendemain à Chalon.

On note: - un encombrement pharyngé important nécessitant une aspiration.

- des troubles de la déglutition entraînant toux, épisodes de pâleur et cyanose à chaque essai d'alimentation. De nouvelles aspirations sont nécessaires et l'alimentation n'est possible que par gavage.

- une radio pulmonaire ne montre pas d'image de fausse route mais un aspect d'hypertrophie thymique bilatérale.

Ce tableau persistant au bout d'une dizaine de jours, la possibilité d'un syndrome myasthénique est évoqué et il est pratiqué une injection intramusculaire d'une demie ampoule de prostigmine (soit 1/4 mgr de méthyl-sulfate de prostigmine). Immédiatement le résultat en est spectaculaire: l'enfant prend son biberon en entier et sans difficulté en 10 minutes.

La prostigmine est poursuivie pendant 10 jours à raison de 1/4 d'ampoule intra-musculaire 4 fois par jour.

Au bout de ce temps, le traitement est interrompu et tout allant bien, l'enfant est rendue à sa famille, où pendant deux mois aucun trouble ne sera observé.

4e épisode

Elle est reçue à l'hôpital Debrousse (Lyon) le 5 Novembre 1963 parce que depuis une semaine les troubles sont réapparues et les gavages redevenus nécessaires.

Elle est alors âgée de 6 mois, pèse 6.300 gr et mesure 63,5 cm.

L'observation et l'examen clinique retiennent :

- des troubles de la succion déglutition identiques aux précédents, cause des mêmes difficultés d'alimentation et d'alternance de gavages et de biberons qu'elle ne prend qu'en partie (80 à 100 cc) et en 3/4 d'heure.

- une hypotonie généralisée, très marquée au niveau de la nuque ce qui entraîne une tête ballante ;
une mobilité spontanée réduite seulement à quelques mouvements intéressant les mains et les pieds;
le tout donnant un nourrisson apathique, inexpressif, relaxé dans son berceau :

- une asymétrie faciale et maxillaire au profit du côté droit.

- un certain nombre de données négatives :
les réflexes tendineux sont normaux et symétriques aux membres supérieurs et inférieurs;
il n'y a pas de paralysies; les masses musculaires sont de développement et de consistance normales; il n'y a pas de troubles respiratoires; enfin on ne retient ni ptosis ni paralysies oculomotrices.

Il est procédé à différents examens paracliniques:

- la ponction lombaire ramène un liquide clair non hypertendu, avec à la cytochimie: deux éléments par mm³, 0,15 gr d'albumine et 0,80 gr de sucre.

- le fond d'oeil et l'examen à la lampe à fente sont normaux.

- la radiographie pulmonaire montre un parenchyme normal mais une opacité médiastinale supérieure de type hypertrophie thymique.

- l'électroencéphalogramme conclut à un tracé sensiblement normal pour l'âge de l'enfant.

- l'électrodiagnostic classique donne une réponse normale à l'excitabilité faradique et galvanique; il n'est pas mis en évidence de réaction d'épuisement.

- l'électromyogramme explorant les deux quadriceps, le biceps droit, les muscles de la nuque, n'enregistre que "peu d'activité motrice spontanée, peu de réaction motrice à la douleur. Les unités motrices sont microvoltées, pulsant en groupes assez riches.

Donc tracé de type myogène mais qui peut fort bien aller avec une myasthénie ".

- La recherche des anticorps antinucléaires et antimuscles est négative.

Deux tests à la prostigmine vont être pratiqués les 18 et 20 Novembre 1963; tous les deux avec $\frac{1}{2}$ ampoule intramusculaire (1/4 mg)

une demi-heure après, prise d'un biberon de 180 cc sans peine et rapidement

l'enfant tient sa tête, s'éveille et bouge. Ces deux résultats spectaculaires et le fait qu'il s'agissait d'une troisième rechute assurent le diagnostic de myasthénie; il est décidé de mettre en route un traitement.

a) L'aldactone seul est commencé le 27 Novembre à raison de 1 $\frac{1}{2}$ comprimé par jour soit 150 mg; sans effet au deuxième jour, on associe $\frac{1}{2}$ ampoule de prostigmine intramusculaire. Le résultat en est une crise cholinergique très violente avec :

sueurs froides; hypersalivation; larmation;
état de choc nécessitant un traitement symptomatique d'urgence (mais il n'est pas pratiqué d'injection d'atropine).

On poursuit donc l'aldactone seul jusqu'au 8 Décembre, soit une cure totale de 12 jours.

Mais en même temps et en raison de la présence de l'hypertrophie thymique, est instituée une corticothérapie du 3 au 8 Décembre, soit 6 jours avec une dose initiale de 2 mg/kg,

une dose totale de 51 mg.

On obtient une régression radiologique de l'ombre thymique mais les troubles persistent, et trois nouveaux accidents se succèdent à l'occasion de gavages. Le 8 Décembre à 17 heures, une nouvelle crise très alarmante avec :

- sueurs froides - pâleur cadavérique
- rythme respiratoire anarchique

- encombrement bronchique avec signes bilatéraux à l'auscultation. Aspiration et respiration artificielle sont nécessaires.

b) Après une telle alarme, il est décidé un traitement classique; il peut se diviser en deux périodes :

1°/- du 9 Décembre 1963 au 18 Janvier 1964, soit pendant 5 semaines, il sera continu comprenant :

- (une injection matin et soir, chacune de 1/8 mg de prostigmine
- (mine
- (la prise de 1/4 de comprimé (2,5 mg) de mytelase, un
- (quart d'heure après chaque injection.

Pendant cette période, tous les troubles cliniques ont disparu ; le comportement psychomoteur de l'enfant est satisfaisant; la courbe de poids régulièrement ascendante.

Un nouvel électromyogramme pratiqué le 11 Janvier conclut :

"le tracé volontaire est de type myogène: unités fines, microvoltées, très nombreuses au moindre effort. La stimulation du nerf crural avec enregistrement du potentiel évoqué dans le quadriceps n'a pas montré les variations que l'on observe dans la myasthénie. On peut cependant conclure à une amélioration sous l'effet du traitement".

2°/- Devant ces résultats, on va essayer, avec succès d'ailleurs, une réduction progressive de la posologie :

pendant 15 jours, matin et soir une injection de 1/16 mg de prostigmine

1/4 de comprimé de mytelase.

le mois suivant, le matin 1/16 mg de prostigmine et 1/4 de comprimé mytelase

le soir 1/4 de comprimé de mytelase.

Ensuite on arrête totalement la prostigmine, puis on diminue de moitié la dose de mytelase.

Finalement, à compter du 24 Mars 1964, arrêt de tout traitement.

On surveille l'enfant pendant encore 15 jours; on pratique un troisième électromyogramme qui montre un tracé volontaire normal dans le quadriceps sans appauvrissement à la fatigue; on décide donc de rendre l'enfant à sa famille, sans traitement mais sous surveillance médicale.

5e épisode

Dès le 15 Avril 1964

soit 5 jours après la sortie du service, 3 semaines après l'arrêt de tout traitement, une nouvelle hospitalisation est rendue nécessaire par :

- la réapparition des troubles de la déglutition
- de nouveaux épisodes aigus dramatiques
- une chute de poids de 670 grammes (8.800 gr à la sortie contre 8.130 gr).

Le traitement est repris, d'abord avec 4 fois 1/4 d'ampoule de prostigmine puis définitivement matin et soir :

1/4 d'ampoule de prostigmine,

1/4 de comprimé de mytelase.

Immédiatement l'état de l'enfant est satisfaisant; elle se tient assise mais ne prend pas très bien appui sur ses jambes; elle s'alimente normalement d'où reprise régulière du poids jusqu'à 9.500 gr à son départ à l'hôpital Hélio-marin Renée Sabran (Giens-Var) dans le service du Dr GILLY, le 27 Juillet 1964.

6e épisode

Pendant ce séjour de 8 mois, le même traitement est poursuivi régulièrement; le comportement de l'enfant est satisfaisant; mais, une seule fois, à l'occasion d'un épisode fébrile à 40° (grippe dans la crèche), apparition brutale d'une hypotonie

extrême avec pâleur qui motive une injection supplémentaire de prostigmine dont l'effet est spectaculaire.

7e épisode

Nous la revoyons fin Mars 1965, à son retour de Giens. Elle a donc 23 mois ; pèse 11,100 kg; mesure 81,5 cm. L'enfant reste molle, peu active, présente un facies peu expressif et assymétrique avec une bouche entr'ouverte en permanence. Elle ne mange que difficilement des aliments liquides. Il faut certes tenir compte des effets d'une hospitalisation prolongée mais il semble toutefois que le dosage thérapeutique soit insuffisant. Il est donc décidé de doubler la mytelase: l'enfant reçoit matin et soir, une injection de 1/4 d'ampoule de prostigmine et 1/2 comprimé de mytelase (10 mg/jour) à compter du 29 Mars 1965.

Le bilan est complété :

-Au point de vue psychomoteur il existe incontestablement un retard chiffré à 10 - 11 mois mais il faut tenir compte du handicap causé par la maladie et d'une durée d'hospitalisation prolongée.

-VAISFELD I.L. ayant trouvé une diminution du taux d'excrétion urinaire de l'acide 5 oxyindolacétique dans la myasthénie, un second dosage est pratiqué (le premier a été fait le 1er Juillet 1964)

Acide 5 OHindolacétique: mg/24 h.

1er Juillet 1964	: 2,8
30 Mars 1965	: 0,200

(Taux normal par 24 h = 2 à 8 mg/24 h)

- Le caryotype est normal à 46 chromosomes
- Une nouvelle recherche des anticorps antimuscles faite le 27 Mars 1965 reste négative.

- Enfin et surtout, pour la première fois, radiographie et tomographies pulmonaires montrent la disparition totale de tout aspect d'hypertrophie thymique.

B- OBSERVATIONS retrouvées dans la littérature

Nous les avons résumées et toutes présentées selon le même plan.

Observation 1 - BOWMAN - 1948

(Nous n'avons pas pu nous procurer cette observation en détail)

Enfant de sexe masculin.

Un frère et une soeur en bonne santé.

Grossesse normale, les mouvements foetaux ne sont pas précisés.

Les symptômes néo-nataux sont : un cri faible, un ptosis bilatéral; il n'y a pas de troubles de la succion déglutition.

Le diagnostic de myasthénie sera porté à l'âge de 3 ans 7 mois.

A ce moment, sont notées: fatigabilité, difficultés d'alimentation, atonie du visage et ophtalmoplégie externe partielle.

Le traitement par néostigmine entraîne une nette amélioration.

Observation 2 - LEVIN - 1949

Enfant de sexe masculin.

Une soeur (obs.3) myasthénique. Pas d'autres enfants mais deux cousins germains de la mère présentaient un ptosis bilatéral (ils n'ont pas été vus).

Mère en bonne santé chez laquelle le test de provocation à la quinine sera négatif.

Les mouvements foetaux ont commencé au 7e mois de la grossesse et ont toujours été peu fréquents et faibles.

Immédiatement après la naissance l'enfant est rose mais se cyanose toutes les 30 minutes; cela est rapporté au fait qu'il avait avalé sa langue.

Il présente de grandes difficultés à sucer et à avaler de telle sorte qu'il faut le nourrir à la cuiller jusqu'à l'âge de 3 ans. Des mucosités épaisses encombrant sa gorge et sa mère doit le retourner pour le dégager.

Il criait souvent de faim car certains jours il ne pouvait prendre que 60 à 90 cc. de lait.

Développement psychomoteur: s'assied à 10 mois; marche à 17 mois mais chutes fréquentes; premiers mots à 12 mois mais indistincts et sa mère ne le comprendra qu'à l'âge de 4 ans.

Le diagnostic de myasthénie est porté à l'âge de 6 ans, les symptômes étant alors : un ptosis bilatéral obligeant l'enfant à rejeter sa tête en arrière pour voir; des mouvements oculaires conjugués mais très limités; une hypotonie généralisée avec bouche le plus souvent entr'ouverte, visage sans expression, musculature de tout le corps molle et peu développée mais sans parésie ou atrophie. La démarche était incertaine avec chutes fréquentes. Le langage était indistinct.

L'administration hypodermique de 0,5 mg de méthyl sulfate de néostigmine entraîne une métamorphose.

Le traitement est entrepris, la dose nécessaire trouvée par tâtonnement étant de 45 mg par la bouche 3 fois par jour, les effets apparaissant au bout de 20 minutes.

Par la suite la dose fut diminuée à 30 mg 3 fois par jour en raison de douleurs abdominales. Malheureusement à l'occasion d'une angine, l'enfant qui a alors 10 ans, se plaint de telles difficultés à avaler qu'on arrête la prise de médicaments par la bouche; l'enfant contracte une pneumonie (sa sixième) et il en meurt.

Observation 3 - LEVIN - 1949

Soeur du malade précédent, elle est plus jeune de 3 ans.

L'activité foetale apparue au 6e, 7e mois de la grossesse a toujours été faible. La mère avait comparé cette activité avec celle de ses amies enceintes et elle n'était jamais aussi importante.

A la naissance on retient une faiblesse du cri et une ptose bilatérale mais l'alimentation se fait normalement.

Développement psychomoteur: se tient assise vers 6 mois: marche à 11 mois mais reste incapable de courir jusqu'à 3 ans et les chutes sont fréquentes; elle parle en faisant des phrases vers 18 mois.

Le diagnostic de myasthénie est fait à l'âge de 8 ans. On note alors un ptosis bilatéral qui a diminué depuis l'âge de 6 ans jusqu'à être très minime; les mouvements oculaires sont conjugués mais limités dans toutes les directions; il n'y a aucune hypotonie; la voix, la déglutition, la mastication sont normales. La radio pulmonaire à cette époque ne montre pas d'image thymique.

Le traitement est entrepris avec 1,5 mg de néostigmine SC associée à 0,6 mg de sulfate d'atropine. La même amélioration sur la motricité oculaire est obtenue avec 30 à 45 mg de néostigmine par la bouche 3 fois par jour. Après 4 mois de ce traitement, en raison de nausées, vomissements, douleurs abdominales, il est réduit à 15 mg 3 fois par jour, puis arrêté totalement en 1948, (forme légère n'entraînant pas de gêne réelle).

Observation 4 - MACKAY - 1951

Enfant de sexe féminin, première née d'une jumelle hétérozygote non atteinte de la maladie. Un test à la D tubocurarine a été pratiqué chez les parents et la jumelle; il n'a entraîné aucun trouble.

Les mouvements foetaux ne sont pas mentionnés; mais une toxémie gravidique est notée à la 36e semaine.

Dès la naissance, la mère décrit son enfant comme affamé mais malhabile à téter et faible c'est-à-dire hypotonique.

Le développement psychomoteur est normal mais toujours inférieur à celui de sa soeur jumelle. A l'âge de 4 ans, elle ne peut ni courir ni sauter.

Le diagnostic de myasthénie sera fait à l'âge de 7 ans et 8 mois.

L'enfant présente à ce moment : une ptose bilatérale obligeant à un rejet de la tête en arrière, ptose apparue à l'âge de 3 ans et s'étant aggravée progressivement; une ophtalmoplégie externe totale tout aussi progressive; un visage sans expression; une faiblesse de la préhension avec une difficulté à exécuter des mouvements répétés.

L'auteur fait remarquer que ce tableau s'est constitué progressive-

ment depuis la naissance, l'enfant n'ayant jamais présenté ni rémission ni aggravation brutale.

Un test thérapeutique par injection sous-cutanée de 1 mg de Néostigmine associée à 1/150 gr d'atropine, a entraîné dans les 15 minutes une amélioration de tous les signes.

Le traitement est poursuivi avec 10 mg de néostigmine par la bouche 3 fois par jour, la dernière prise se faisant à 15 heures. Tous les troubles disparaissent. (L'auteur signale à deux reprises pendant la nuit, des accès de toux avec impression de suffocation survenant après des journées particulièrement actives. Il les interprète comme des signes de sous dosage).

Observation 5 - WALKER - 1953

Enfant de sexe féminin

Pas d'antécédents familiaux; pas de frère et soeur

Les mouvements fœtaux ne sont pas notés.

On a remarqué dès la naissance que l'enfant était mou et peu vigoureux; ses cris étaient faibles; les 4 premiers jours, la mère nourrit difficilement l'enfant; dans les jours qui suivent, l'état s'améliore légèrement mais vers le 7e jour se produit une fausse route par le nez. Le nouveau-né continuera à s'alimenter avec difficulté jusqu'aux environs du premier mois. Il ne pouvait prendre que 30 cc de liquide à la fois. Quelques semaines après apparaissent des troubles respiratoires occasionnés par la stase des sécrétions pharyngées. A plusieurs occasions, elle se cyanose lors des essais d'alimentation et les tubages sont nécessaires.

Lors de l'hospitalisation à l'âge de 2 mois, le diagnostic de myasthénie est porté. L'examen révèle un enfant mou, inactif présentant de considérables difficultés respiratoires, des paupières légèrement ptosées, un encombrement pharyngé par des sécrétions abondantes, un cri faible.

La radiographie thoracique est normale mais l'auscultation entend des ronchus.

Différents diagnostics sont envisagés: fistule oeso-trachéale; PAA ; syndrome de Moebius; myatonie congénitale; souffrance obstétricale; enfin myasthénie que vient confirmer :

Le test à la prostigmine (dose ?). En une heure, la respiration s'est considérablement améliorée et l'expulsion des sécrétions est possible. L'enfant prend 90 cc sans difficulté : c'était la première fois en 3 semaines qu'elle prenait du lait au

biberon. Elle devient plus vive et plus active et la ptose partielle disparaît.

A plusieurs reprises on essaye de diminuer les doses ou d'augmenter les intervalles mais à chaque fois les symptômes réapparaissent.

Après de nombreux tâtonnements, l'enfant est renvoyé 4 semaines après son admission, bien équilibré avec 7,5 mg de prostigmine per os toutes les 8 h.

Elle est réadmise 4 jours après car les symptômes sont réapparus. On modifie le dosage: 5 mg toutes les 4 heures. On la renvoie améliorée deux semaines plus tard.

Aux dernières nouvelles, l'enfant avait 8 mois et allait bien.

Observation 6 - KIBRICK - 1954

Enfant de sexe féminin .

Antécédents: parents cousins germains.

Pas de frère et soeur.

Les mouvements foetaux sont perçus normaux vers le 4e, 5e mois.

A la naissance , une ptose bilatérale donne l'impression que l'enfant dort toujours. Il grossit et s'alimente bien, mais on note un cri faible.

Développement psychomoteur: tient sa tête à un mois; tient assise à 8 mois; tient debout à 12 mois; marche à 16 mois mais la tête rejetée en arrière; elle prononce quelques mots à un an, fait des phrases à deux ans mais indistinctement et d'une voix faible.

Le diagnostic de myasthénie sera fait à l'âge de 2 ans 8 mois à la suite d'un test à la prostigmine et le traitement est commencé (7,5 mg de néostigmine per os toutes les 3 heures et 3 injections par semaine de dosage inconnu). L'enfant est améliorée, plus vivante, la ptose disparaît. Un mois et demi plus tard, elle est hospitalisée pour confirmation du diagnostic, le traitement ayant été interrompu 24 heures avant.

L'auteur note: une ptose bilatérale prononcée; une musculature oculaire extrinsèque normale, un cri faible et une voix nasonnée; pas de gêne à la mastication et à la déglutition.

Un nouveau test avec 0,25 mg intra-musculaire de néostigmine est positif: l'action commence à 6 minutes et se poursuit pendant 3 heures. Elle est renvoyée avec le même traitement.

Observation 7 - MACRAE - 1954

Enfant de sexe masculin.

Trois frères et soeurs en bonne santé. La mère a commencé un adénome thyrotoïdique au deuxième mois de la grossesse et en a été opérée cinq mois après l'accouchement.

Les mouvements fœtaux furent très faibles pendant les six dernières semaines.

Rien n'est noté d'anormal à la naissance mais les troubles commencent à la 12e heure lors du premier essai de succion qui se fait faiblement alors que l'enfant est tout mou.

Au 3e jour, il est visiblement plus hypotonique et incapable d'avaler.

Il doit être nourri par tubages. Ensuite, son état s'améliore suffisamment pour qu'il puisse boire au biberon.

A la 12e semaine, est observé un ptosis gauche.

Vers la 15e semaine, il crie plus fort et ses mouvements sont plus vifs.

Entre la 20e et la 22e semaine, il présente 3 crises de cyanose ayant nécessité une aspiration des sécrétions. La troisième fois, il tombe dans un semi coma et une trachéotomie est immédiatement pratiquée.

Le diagnostic de myasthénie est fait quand l'enfant a trois ans.

Il présente alors: une incapacité de s'asseoir sans se soutenir ou de tenir la tête droite plus de cinq secondes; une ptose bilatérale à peine plus marquée à droite qu'à gauche; il n'y a pratiquement pas de mouvements oculaires; la mimique est minime; l'enfant est incapable de tirer la langue et les sécrétions s'accumulent dans son pharynx; il présente une hypotonie généralisée très prononcée: ne peut garder les bras tendus plus de deux à trois secondes.

Une injection sous-cutanée de 0,5 mg de néostigmine entraîne en 30 minutes un résultat extraordinaire.

Le même résultat est obtenu pendant 3 mois avec 15 mg de néostigmine per os 3 fois par jour. Il présente alors une légère infection des voies respiratoires supérieures et l'hypotonie réapparaît. Pendant les 9 mois suivants, il eut besoin de 30 mg 4 fois par jour sans pour autant retrouver l'amélioration initiale.

Observation 8 - HEINZEN - 1955

Enfant de sexe masculin.

Aucune notion de l'affection dans la famille.

Depuis la naissance, on notait une ptose bilatérale avec limitation de la motilité oculaire; une impossibilité de téter correctement.

Il a marché à 15 mois mais toujours de façon incertaine et ne pouvant parcourir que de courtes distances.

Le diagnostic exact fut porté à l'âge de 15 ans à la clinique ophtalmologique de Zurich. Outre l'ophtalmoplégie externe quasi totale et le ptosis bilatéral, on retient un aspect pseudo-paralytique avec hyperlordose, facies inexpressif, démarche de canard, musculature relativement peu développée, mais faiblesse variable selon les jours et disparaissant après $\frac{1}{2}$ cc de tensilon IV.

La radio pulmonaire laisse des doutes quant à la possibilité de restes thymiques.

Le traitement est entrepris avec 6 à 7 dragées de mestinon par jour à intervalles de 2 heures. Ce jeune garçon peut travailler normalement en prenant 7 à 9 dragées par jour. Quelques mois après, il est procédé à une irradiation thymique en deux cures. Après la seconde, très nette amélioration entretenue avec seulement 1 à 2 dragées par jour. Un an plus tard, cette rémission persiste encore.

Observation 9 - KETELAER - 1955

Enfant de sexe féminin.

Parents bien portants. Trois frères et soeurs en bonne santé.

Les mouvements foetaux étaient normaux aux dires de la mère.

L'histoire de l'affection débute avec les premiers biberons qu'elle buvait difficilement; surtout la déglutition se faisait mal. Le cri de l'enfant était faible, la motilité spontanée réduite.

Développement psychomoteur: elle se tient debout et marche vers l'âge de 18 mois; mais elle n'a jamais pu courir comme les autres enfants, et se déclarait fatiguée au bout d'une centaine de mètres.
Elle a parlé à 2 ans.

L'évolution se poursuit: à 2 ans, période de déglutition très difficile et toux extrêmement faible. Apparition d'une ptose palpébrale.

Le diagnostic de myasthénie est fait à l'âge de 4 ans et l'enfant mise à la prostigmine (pas de précisions).

L'auteur examine l'enfant à 5 ans et 8 mois et note: un ptosis palpébral bilatéral et un froncement des plis du front. Le visage est inexpressif et la mâchoire tombe. Les mouvements oculaires sont presque nuls. La marche comporte un certain dandinement, le tronc étant en hyperextension. La mastication est difficile, l'enfant étant incapable de manger de la viande non pulpée.

L'examen radiographique n'a pas mis en évidence d'anomalie thymique.

La mensuration des chronaxies au repos donne des valeurs normales; à la fatigue, les valeurs sont triplées; après prise d' $\frac{1}{2}$ comprimé de prostigmine, les valeurs redeviennent normales en 7 minutes.

Observation 10 - BIEMOND - 1955

Enfant de sexe masculin

Un jumeau hétérozygote chez lequel les premiers signes de myasthénie apparaîtront à l'âge de 3 mois.

Les mouvements foetaux ne sont pas mentionnés.

Dès le début de l'alimentation au sein maternel, on rencontre beaucoup de difficultés. Très souvent l'enfant avalait de travers.

A l'âge de 3 mois, sans doute à la suite d'une fausse route, apparaît une cyanose et l'on a beaucoup de peine à sauver l'enfant d'une mort par asphyxie.

Quatre jours après, l'enfant présente une varicelle.

Une semaine après le premier accident, nouvelle crise asphyxique et hospitalisation de l'enfant.

L'examen retient une paralysie de la déglutition et des muscles oculomoteurs. Peu de temps après, troisième épisode pulmonaire gravissime dont l'enfant décède.

L'enfant n'a pas reçu de prostigmine.

L'auteur note à l'autopsie une trachéo-bronchite diffuse avec bronchopneumonie gauche; le thymus est normal de taille et de consistance mais à droite de la trachée il découvre un second thymus de la taille d'un oeuf de pigeon.

Observation 11 - BENASSI et DONELLI - 1957

Enfant de sexe féminin.

Parents et soeur cadette en bonne santé.

Mouvements foetaux non précisés.

Dès la naissance et pendant quelques jours, elle a présenté des crises asphyxiques avec cyanose ou une respiration stertoreuse.

Par la suite : apparition d'un strabisme vers le troisième mois; vers le sixième mois, les parents remarquent une chute bilatérale des paupières surtout le soir.

Vers 2 à 3 ans, l'enfant qui a été long pour acquérir équilibre et assurance, accuse une fatigue très rapide à la marche, avec, à cette occasion, aggravation du ptosis.

Les auteurs voient l'enfant à l'âge de 7 ans et font alors le diagnostic; outre les signes ci-dessus, ils retiennent une fatigue à la mastication; une bouche qui reste entr'ouverte; une abolition de pratiquement tous les mouvements des globes oculaires; une diminution diffuse du tonus musculaire. La radiographie pulmonaire ne montre pas d'image résiduelle thymique.

L'épreuve à la prostigmine par injection sous-cutanée de $\frac{1}{2}$ mg entraîne en 10 minutes une disparition de la ptose, une normalisation de tous les signes excepté des mouvements oculaires; les effets s'épuisent en 3 heures.

L'électrodiagnostic montre une réaction de JOLLY dans tous les muscles explorés, réaction qui disparaît après prostigmine.

Les auteurs concluent à une myasthénie à début néo-natal si l'on veut bien rattacher les crises asphyxiques à cette affection. Ils font aussi remarquer dans ce cas, l'évolution progressive, sans périodes de rémission et d'aggravation.

Observation 12 - WALSH - 1959

Enfant de sexe masculin.

Parents et deux soeurs normaux.

Trois frères aînés tous atteints de la même maladie avec ophtalmoplégie externe et ptose bilatérale. Chez l'aîné toutefois, il existe en plus une hypotonie généralisée. Chez eux, l'affection a débuté respectivement à : un an et demi; un an; 3 ans.

Dès la naissance, est retenue une ptose.

L'enfant est examiné à 8 ans et le diagnostic de myasthénie porté à cet âge. L'examen retient, outre la ptose, une ophtalmoplégie externe totale; une faiblesse modérée des muscles frontaux, des fléchisseurs du cou et des mollets.

Le test à la prostigmine améliore tous les signes mais peu les mouvements oculaires.

Observations 13 - 14 - 15 - 16 - 17 - 18 - MILLICHAP - 1960

L'auteur les rapporte sans beaucoup de détails, essentiellement sous la forme d'un tableau.

Cas 1 - Fille. Symptôme néo-natal : ptosis isolé.

Age du diagnostic : 22 ans.

Symptômes lors du diagnostic: ptosis, diplopie; ophtalmoplégie; dysphagie; dysphonie, hypotonie des muscles macé-
taires, de la face et des membres.

Traitement par prostigmine. Résultats moyens après deux ans.

Cas 2 - Garçon. Symptômes néo-nataux: ptosis; strabisme; hypotonie; faiblesse du cri.

Age du diagnostic : 3 ans.

Symptômes lors du diagnostic: ptosis; diplopie; ophtalmoplégie.

Traitement par anticholinergique avec un recul de 5 ans :
résultat moyen mais aucun effet sur l'ophtalmoplégie.

Cas 3 - Fille. Pas d'antécédents familiaux.

Symptômes néo-nataux: ptosis; faiblesse du cri; hypotonie.

Age du diagnostic : 1 an.

Symptômes lors du diagnostic: ptosis, diplopie; paralysie
oculaire extrinsèque; dysphonie.

Recul thérapeutique de onze ans: bons résultats.

Cas 4 - Fille. Deux cousins myasthéniques.

Symptôme à la naissance: ptose ? ; Dysphagie; faible cri.

Diagnostic à l'âge de 7 ans.

Symptômes à ce moment: diplopie; paralysie oculaire extrin-
sèque; hypotonie des membres; atonie du visage ;
dysphagie.

Recul thérapeutique de treize ans: bons résultats mais
aucun sur l'ophtalmoplégie.

Cas 5 - Garçon. Une soeur myasthénique.

A la naissance: hypotonie généralisée; faible succion et faible cri.

Diagnostic porté à l'âge de 4 ans. A ce moment: ptose ; diplopie; paralysie oculaire; atonie du visage.

Recul thérapeutique de 11 ans: bons résultats mais pas d'amélioration dans le regard vertical.

Cas 6 - Garçon. Pas d'antécédents familiaux.

A la naissance: ptosis; hypotonie généralisée; cri faible.

Diagnostic à l'âge de 4 ans; on note alors: ptosis ; diplopie; ophtalmoplégie; atonie du visage; dysphagie ; faiblesse des membres.

Recul thérapeutique de 12 ans: bons résultats sauf sur la paralysie oculaire.

L'auteur fait remarquer qu'il n'a obtenu aucune rémission sous traitement, que l'amélioration a été objective quatre fois mais subjective ou faible deux fois. Aucun malade n'a subi une thymectomie. Il n'a jamais été noté de crise myasthénique.

Observation 19 - M. GREER - 1960

Nouveau né de sexe féminin.

Antécédents: Mère en bonne santé chez laquelle a été pratiqué un test avec 2 mg intraveineux de D tubocurarine ; aucune anomalie n'en est résultée.

Par contre, une soeur aînée de l'enfant a présenté un an et demi auparavant, dans le même hôpital, le tableau suivant :

immédiatement après la naissance, on constate une maladresse à sucer, des épisodes de cyanose et peu d'activité spontanée.

A l'âge d'une semaine, n'ayant reçu aucun traitement, elle s'est améliorée.

A l'âge de trois mois et demi, alors qu'elle était chez ses grands-parents, elle présente une détresse respiratoire sévère et meurt pendant son transport à l'hôpital.

L'autopsie a révélé une pneumonie, thymus et autres tissus étant normaux. Rétrospectivement la mère a reconnu que cette enfant n'avait jamais été aussi vive que sa soeur aînée, fillette de cinq ans, qui elle, a toujours été en bonne santé.

L'histoire du cas rapporté commence à la naissance chez un nouveau-né inerte et cyanosé, encombré de sécrétions nasopharyngées;

Aucune activité spontanée; hypotonie musculaire généralisée; aucun son audible; bouche entr'ouverte; paupières ne se fermant pas complètement.

Moro, grasping, sucking, marche automatique étaient ou très faibles ou absents. Réanimation oxygénothérapie. (1 à l'APGAR) alors que l'accouchement s'est déroulé sans difficultés.

A la 20e et 30e heure, apparaissent des épisodes sévères d'apnée et de cyanose qu'on rattache à une incapacité de déglutir les sécrétions. L'aspiration améliore cet état. Le nouveau-né est incapable de prendre le sein, les gavages sont nécessaires.

A la 60e heure, on pratique une injection intramusculaire de 0,125 mg de prostigmine. En 10 minutes, le tonus général s'améliore, les mouvements de la face et du corps s'accroissent, l'enfant pousse un bon cri, tous les réflexes archaïques sont facilement obtenus, il boit avidement 30 cc au sein. Cette amélioration dura 3 heures.

A la 75e heure, l'enfant est de nouveau mou. Une nouvelle injection à la même dose entraîne la même réponse.

Les 3 jours suivants, on pratique toutes les 8 à 10 heures, une injection de 0,125 mg de prostigmine en se basant sur l'activité spontanée et la succion déglutition.

A deux reprises, on remplace la prostigmine par du sérum salé: il n'y a aucune amélioration alors que l'injection suivante de prostigmine corrige l'hypotonie.

Au 6e jour, après la 8e injection, la fonction motrice ne s'affaiblit plus et l'enfant n'a plus besoin de traitement ultérieur.

Nous ne connaissons pas dans le détail la suite de l'évolution de ce cas, et en particulier à quel âge est survenue la première rechute, mais l'auteur a bien voulu nous faire savoir que :

" La malade continue à présenter une faiblesse musculaire (des muscles à commande bulbaire tout particulièrement) pendant les périodes de fatigue ou lorsqu'elle présente une infection des voies respiratoires supérieures.

Nous avons démontré à plusieurs reprises que les agents anticholinestérasiques améliorent son incapacité. Cependant, nous n'avons pas institué un traitement continu. L'enfant va par ailleurs bien; il n'y a pas de thymome ou autre déficience immunologique. Nous n'avons pas pratiqué de test au curare".

Observation 20 - WIESENDANGER et BAASCH - 1962

Enfant de sexe masculin

Une gran'tante paternelle présentait une ptose avec strabisme convergent qui était présent depuis la naissance et qui avait toujours persisté avec la même intensité.

A la naissance, le médecin de famille constate une ptose et une limitation de la motilité oculaire. Dès les premières heures, l'enfant a de grandes difficultés pour boire.

Il marche vers 15 mois mais se fatigue rapidement, reste incertain sur ses jambes et tombe fréquemment pendant les premières années. Plus tard il ne peut pratiquer de gymnastique.

A l'âge de 4 ans, on porte le diagnostic de dystrophie musculaire progressive.

Le diagnostic de myasthénie sera fait à l'âge de 12 ans^{1/2}. On retient alors la ptose et l'ophtalmoplégie, le peu d'expression du visage mais surtout une atrophie musculaire diffuse avec hypotonie et troubles de la motricité. L'enfant a des difficultés à s'accroupir et à se relever; il a une démarche en canard.

L'aggravation de ces troubles vers le soir fait pratiquer un test à la prostigmine qui donne un résultat spectaculaire, et les auteurs concluent à une myasthénie avec composante dystrophique.

Le même bilan est constaté à l'âge de 15 ans alors que l'enfant était traité par de la prostigmine.

A ce moment, une radiographie pulmonaire montre des ombres au sommet des hiles interprétées comme des restes thymiques.

Une première cure de radiothérapie est pratiquée et l'enfant est mis au mestinon. Les résultats n'ont jamais été aussi bons. Ils sont complétés par une nouvelle irradiation thymique. A la suite, le malade prend du mestinon de façon irrégulière et jamais plus de 30 mg par jour. Il mène une vie normale et travaille dans un bureau.

Il est revu à l'âge de 23 ans : il persiste uniquement un strabisme convergent avec une parésie des élévateurs et des droits externes; une force musculaire réduite au niveau des extrémités supérieures, la maigreur des bras contrastant avec de volumineux deltoïdes. Les déformations de la colonne vertébrale et du thorax ont augmenté.

C- RESTE L'OBSERVATION J. MARIE

Nous ne pouvons la retenir dans notre travail comme un cas de myasthénie à début néo-natal puisque l'évolution en a été transitoire alors qu'il s'agit d'un nouveau né de mère non myasthénique.

Elle reste pour le moment à part, constituant comme dit J. MARIE :

- " - soit une forme de myasthénie résolutive au moins provisoirement,
- soit un syndrome myasthénique particulier doué d'une prostigmino-sensibilité aussi remarquable que celle observée dans la myasthénie ".

Nous allons pourtant la rapporter car sa description clinique calque le tableau de la myasthénie; si elle n'en est pas une, elle prouvera la difficulté du diagnostic pour lequel clinique et test thérapeutique ne suffisent pas sans les données évolutives.

Observation de J. MARIE - 1961

Enfant de sexe féminin.

La mère n'a jamais présenté de signes pouvant évoquer une myasthénie. Père et deux autres enfants plus âgés en bonne santé.

La mère a nettement remarqué la faiblesse anormale des mouvements du fœtus par rapport à ceux ressentis lors des deux grossesses précédentes.

A la naissance, le nouveau-né paraît normal: cri vigoureux, motricité spontanée physiologique. Mais dès le début de l'alimentation, on constate d'importantes difficultés. L'enfant serre faiblement ses lèvres sur la tétine et ne peut déglutir normalement; les accès de toux avec cyanose, les vomissements, les rejets sont constants au cours de chaque biberon. Les quantités absorbées n'atteindront jamais 50 gr et la durée des repas est considérablement allongée.

Dans l'intervalle des biberons, aucun phénomène anormal.

A 3 semaines le poids est le même qu'à la naissance et à 3 mois

1 semaine, quand il sera hospitalisé dans le service, l'aspect du bébé évoque la grande athrepsie.

L'examen est entièrement négatif et les seuls troubles s'observent lors des tétées survenant le plus souvent après un certain temps, les premières déglutitions étant habituellement normales.

L'étude radio-cinématographique de la déglutition permet d'éliminer une fistule œsophago-trachéale et confirme les troubles fonctionnels au niveau du carrefour aéro-digestif supérieur.

Un test à la prostigmine est réalisé: 15 minutes avant chacun des 6 biberons, injection intramusculaire de 1/16 mg de prostigmine.

Dès le premier biberon suivant la première injection, on assiste à la disparition totale des troubles et le bébé prend sans difficulté 80 à 90 gr. La remontée pondérale ne se fait pas attendre: 1 kg en 1 mois.

Le traitement sera poursuivi 2 mois et 10 jours ; deux circonstances feront figure de contre épreuve.

Au 17^e jour de traitement, on oublie de pratiquer l'injection précédant le premier repas de la journée; au cours de celui-ci se produit une fausse route alarmante avec dans les jours qui suivent, apparition d'une broncho-pneumopathie fébrile inférieure droite.

A deux reprises, on remplacera l'injection par une prise orale de 4 mg de prostigmine; lors de ces deux tentatives, réapparition des accès de toux et de cyanose.

Or, 70 jours après le début du traitement, un électromyogramme fait 11 heures après la dernière injection ne montre aucune fatigabilité anormale. On décide d'envisager un nouvel examen après un arrêt thérapeutique plus prolongé. Au premier repas sans prostigmine, tout se passe bien et il en est ainsi les jours suivants.

Le traitement ne sera plus jamais repris.

L'enfant est gardé 3 mois $\frac{1}{2}$ en observation. Aucun trouble ne se reproduit. Elle est rendue à sa famille à l'âge de 10 mois.

Le Professeur Agrégé A. HENNEQUET a eu l'amabilité de nous faire savoir que l'enfant n'a jamais présenté depuis sa sortie le moindre signe pouvant évoquer un trouble myasthénique. Elle est actuellement âgée de plus de 6 ans, alors que les troubles de déglutition ont complètement disparu à l'âge de 6 mois, après un traitement de 2 mois et 10 jours par la prostigmine

Mettant à part le cas de J. MARIE, nous avons donc un total (cas de la littérature et cas personnel) de 21 observations de myasthénie dont les premiers signes sont apparus chez le nouveau-né.

Nous avons retenu les cas de BIEMOND et de BENASSI et DONELLI bien que ces observations aient des arguments pour et contre le diagnostic de myasthénie à début néo-natal.

- Dans le cas de BIEMOND, l'enfant est décédé à trois mois sans avoir reçu de prostigmine et donc il manque les effets de cette drogue. Nous invoquons pour retenir le diagnostic:
 - . Les troubles de la déglutition avec fausse route présents dès la naissance.
 - . La période de rémission passagère jusqu'au 3e mois.
 - . La crise brutale d'asphyxie qui se répète à 7 jours d'intervalle au 3e mois, s'associe à des troubles de la déglutition et à une paralysie des muscles oculo-moteurs.
 - . La constatation d'un thymus en tous points normal à l'autopsie ce qui élimine tout accident mécanique.
 - . Enfin et surtout la notion d'un jumeau hétérozygote chez lequel les premiers signes d'une myasthénie apparaissent à l'âge de 3 mois: difficulté à avaler, grave crise de cyanose, pauvreté de la mimique, ptosis bilatéral, hypotonie des muscles du cou et de la nuque;
- signes qui réagiront totalement à l'injection S/C d'1/4 de mg de prostigmine,
- signes qui réapparaîtront lors de bronchites ou infection des VRS.
- Dans le cas de BENASSI et DONELLI, les auteurs eux-mêmes

laissent toute liberté pour rattacher ou non à la myasthénie les crises asphyxiques des premiers jours.

Nous avons choisi d'en faire une manifestation néo-natale. Certes on aurait aimé qu'il existât d'autre symptômes. Mais tout ce que l'on sait de cette période est dû à l'interrogatoire rétrospectif des parents et il en est ainsi dans presque toutes les autres observations... faut-il pour cela les mettre en cause ? Surtout il s'agit de "crises" asphyxiques avec cyanose et non d'une cyanose permanente, chez un enfant né par accouchement normal.

A partir de ces 21 cas, nous allons entreprendre maintenant :

L'ETUDE CLINIQUE

de la myasthénie à début néo-natal.

I - CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES

1°) La fréquence de la myasthénie chez le nouveau-né ne peut être que relative et doit donc être étudiée en comparaison avec ,

- la fréquence absolue de la maladie, d'une part,
- sa fréquence aux différents âges de la vie, d'autre part.

. Une idée de l'ordre de grandeur de la fréquence absolue nous est donnée par deux statistiques datées de 1961 :

KURLAND et ALTER aux Etats-Unis et au Canada, trouvent cinq nouveaux cas par an et par million d'habitants, soit au total environ six mille cas connus.

PENNINGTON et WILSON en Angleterre, retiennent 2,18 cas nouveaux par an et par million d'habitants.

. Quant à la fréquence relative aux différents âges de la vie, elle peut être approchée par des statistiques établies sur de grandes séries :

BOOTH en 1908, sur 241 cas en retient 2 % en dessous de 10 ans.

GERSTLE en 1929, 3 % chez les moins de 10 ans sur 67 cas.

MACRAE en 1954, 45 cas de myasthénie en 3 ans dont :

- (3 cas chez enfant
- (1 cas chez nouveau-né

MILLICHAP en 1960 recense 447 cas de myasthénie observés au Massachusetts General Hospital de 1935 à 1959, dont :

- 396 cas chez l'adulte
- 51 cas chez l'enfant répartis en (35 formes juvéniles
 - (10 syndromes myasthéniques
 - (transitoires
 - (6 myasthénies à début néo-natal.

Soit un pourcentage de (11 % chez l'enfant en général (9,3% en fait si l'on exclut les syndromes myasthéniques)
(1,3 % chez le nouveau-né.

OSSERMAN en 1961, au Mount Sinai Hospital de New-York, retient 500 cas de myasthénie dont :

- 455 cas chez l'adulte
- 45 cas chez l'enfant dont { 37 formes juvéniles
 { 8 syndromes myasthéniques transi-
 toires.

Soit un pourcentage de 8,1 % chez l'enfant, sans cas à début néo-natal.

. C'est dire l'exceptionnelle rareté des formes à début néo-natal avec un total de 21 observations, y compris la nôtre, retrouvées publiées dans la littérature de 1948 à 1965.

Il paraît difficile toutefois d'avoir une notion exacte de la fréquence d'une telle forme compte tenu :

- soit de diagnostics faits à un âge plus tardif sans que l'on ait porté attention à certains signes néo-nataux parce que passagers ou peu graves;
- soit de décès non rapportés de façon certaine à la myasthénie.

2°) Le sexe. Classiquement chez l'adulte il y a une nette prédominance féminine. Sur les 21 cas retenus, nous avons 10 garçons et 11 filles...mais le chiffre global est trop bas pour s'y référer de façon valable.

3°) Etude génétique

a/- L'étude des cas familiaux ne semble pas apporter de

données particulières.

Pourtant, sur les 21 cas à début néo-natal, nous retrouvons 5 fois une incidence familiale :

LEVIN: un frère et une soeur cadette, tous les deux présentant les premiers signes de l'affection dès la naissance (avec de plus la notion de deux cousins germains de la mère présentant un ptosis bilatéral, mais ils n'ont pas été examinés).

WALSH: le garçon retenu comme présentant une myasthénie à début néo-natal a trois frères tous malades.

MILLICHAP (le quatrième cas a deux cousins myasthéniques
(le cas cinq a une soeur myasthénique.

Il n'y a pas plus de précision sur les fratries.

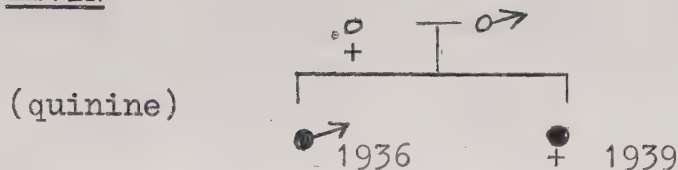
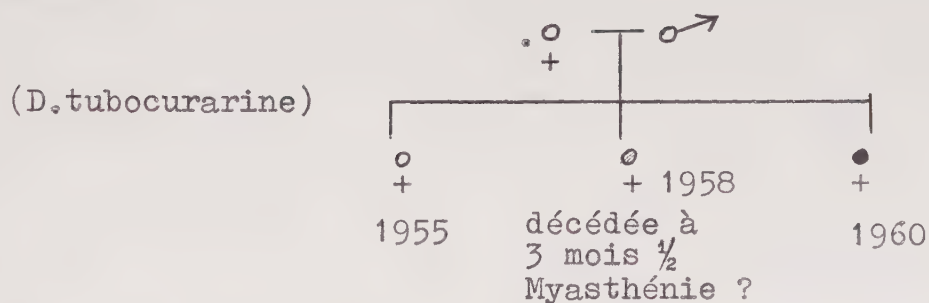
BIEMOND : le jumeau hétérozygote a présenté les premiers signes de myasthénie à l'âge de trois mois.

Faut-il enfin retenir

- . qu'une grand'tante paternelle du malade de WIESENDANGER avait une ptose avec un strabisme convergent depuis la naissance et que ces signes ont gardé la même intensité toute la vie ?
- . que la malade de GREER avait une soeur décédée à l'âge de 3 mois 1/2 (tableau asphyxie).

Nous trouvons donc une fréquence relativement grande de cas familiaux alors qu'au total ceux publiés sont rares.

Nous devons signaler ici que certaines observations de myasthénie à début néo-natal comprennent la recherche d'une forme latente chez les ascendants ou les collatéraux par l'emploi de tests provocateurs à base de quinine ou de D-tubocurarine. (nous marquons d'un point les membres testés).

LEVINMACKAYGREER

Ces tests ont toujours été négatifs et nous n'avons pas connaissance de dépistage de myasthénie par cette méthode.

Il a déjà été noté par les auteurs combien ces myasthénies familiales sont plus souvent rencontrées lorsque la maladie apparaît dans l'enfance que dans les cas où elle débute à l'âge adulte.

Nous donnons un tableau de ces myasthénies familiales avec l'âge de l'apparition du premier signe clinique de l'affection.

Nous y trouvons 44 cas de myasthénie répartis en 19 familles (nous ne comptons pas les 7 cas mentionnés par OSSERMAN car nous ne savons pas en combien de familles ils se répartissent et nous

AUTEURS	ANNEE	PARENTE	AGE lors apparition des 1ers signes
HART	1927	2 soeurs	9 ans - 14 ans
ROTHBART	1937	4 frères	6 semaines-6 mois-décédé 7 mois
RILEY	1943	2 soeurs	2 ans - 8 ans- 11 ans
MANCUSI-UNGARO	1945	2 soeurs	18 ans - 28 ans
BOWMAN	1948	2 cousins	garçon de 3 ans-fille de 4 ans
LEVIN	1949	1 frère et 1 soeur	Naissance dans les 2 cas
EATON(voir LEVIN)	"	2 frères	?
WALSH(d°)	"	2 jumelles	?
NOYES(d°)	"	1 père & ses 2 filles	?
BORNSTEIN	1953	2 frères	3 mois dans les 2 cas
MACRAE	1954	1 frère et 1 soeur	garçon à 1 an- Fille avant 2 ans
BIEMOND	1955	2 jumeaux	Naissance -3 mois
OSSERMAN	1956	Mère & son enfant	Naissance puis 2 ans
WALSH	1959	4 frères	Naissance-1 an $\frac{1}{2}$ - 1 an- 3 ans
GOULON	1960	2 soeurs	15 ans- 21 ans
MILLICHAP	"	1 frère et 1 soeur	Naissance - ?
MILLICHAP	"	1 enfant & 2 cousins	Naissance - ?
FOLDES	1961	1 mère & ses 2 filles	Mère à 17 ans-Filles ? et 27 ans
WAROT	1964	2 frères	23 mois- 20 mois

n'avons aucun détail des observations, ni le cas de GREER puisque le diagnostic de myasthénie n'est pas absolument certain chez la soeur décédée).

Sur ces 44 cas, la date d'apparition des premiers signes est mentionnée 33 fois avec :

- 7 dès la naissance
- 12 avant deux ans soit 19/33 avant 2 ans
- 4 de deux à sept ans
- 5 de sept à quinze ans soit 9/33 de 2 à 15 ans
- 2 de quinze à vingt ans
- 3 au delà de vingt ans soit 5/33 au dessus de 15 ans

Il apparaît ainsi nettement que les cas familiaux sont d'autant plus nombreux que la myasthénie commence plus tôt.

Cette remarque est encore plus troublante si l'on veut bien se rappeler qu'à l'inverse la fréquence de la maladie augmente avec l'âge.

Il semble donc bien y avoir place pour autre chose qu'une simple coïncidence.

b/- Une gémellité n'est retrouvée que 6 fois :

- . WALSH : deux jumelles toutes les deux malades (observation personnelle non publiée, citée in Levin)
- . WILSON : deux jumeaux univitellins dont un seul est myasthénique
- . BIEMOND : deux jumeaux hétérozygotes tous les deux myasthéniques.
- . OSSERMAN : une jumelle malade et son jumeau normal.
- . MACKAY : deux jumelles hétérozygotes, une seule malade.
- . ALTER : deux jumeaux homozygotes, un seul malade.

Or, comme le souligne KURLAND, si l'on admet qu'il y a 6000 myasthéniques aux U.S.A., la fréquence moyenne des jumeaux dans la

population voudrait que 120 fois la maladie touche l'un d'eux....

Nous remarquons par ailleurs que sur les 6 paires de jumeaux décrits: - 2 paires avaient une myasthénie.

- dans 4 autres paires, il n'y avait qu'un jumeau atteint, or ils étaient homozygotes dans deux cas et hétérozygotes dans les deux autres.

c/- De cette étude, pouvons-nous tirer une conclusion ou au moins matière à discussion?

- On peut éliminer une hérédité liée au sexe puisqu'à considérer les cas familiaux, garçons et filles sont atteints; et cela malgré l'observation de WALSH où dans une famille de 6 enfants, les 4 garçons sont malades et les 2 filles indemnes.

- On peut de la même façon éliminer une hérédité dominante puisque

. les myasthénies familiales sont rares,

. parmi elles, il n'y a que trois observations qui ont intéressé deux générations successives:

NOYES (in LEVIN): un père et ses deux filles.

OSSERMAN : cas unique d'une mère myasthénique dont l'enfant a présenté un syndrome myasthénique transitoire à la naissance mais qui a représenté à l'âge de 2 ans des signes de myasthénie s'aggravant progressivement.

FOLDES : une mère et ses deux filles.

- Il resterait la possibilité d'une hérédité récessive ; en se référant aux critères qui la définissent, aucun n'est suffisamment étayé par l'étude des données familiales que nous avons essayé de faire pour les myasthénies à début néo-natal (et non pour tous les cas familiaux connus). En effet:

. l'étude généalogique horizontale n'est pas signalée dans les 6 observations de MILLICHAP et dans celle de HEINZEN.

. les cas de Walker et Kibrick n'avaient pas de frère et soeur lors des publications.

. il reste donc $21 - 9 = 12$ généalogies: 11 puisque les 2 cas de Levin n'en font qu'une) pourtant encore souvent imprécises

dans l'ordre des naissances,

dans le sexe ("sibling" se traduisant par "enfant né d'un même père et d'une même mère" qu'il s'agisse de garçon ou de fille)..

dans l'âge des parents et donc dans la possibilité de naissances ultérieures.

Pour les cas de LEVIN - MACKAY - GREER et le nôtre, nous avons donné précédemment les arbres généalogiques.

Pour les autres

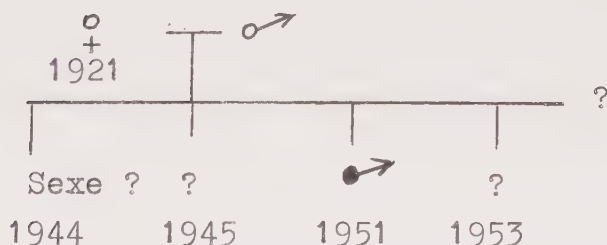
{ ● = malade
o = sain

BOWMAN

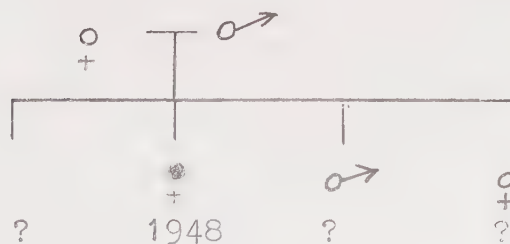


1 frère et 1 soeur en bonne santé

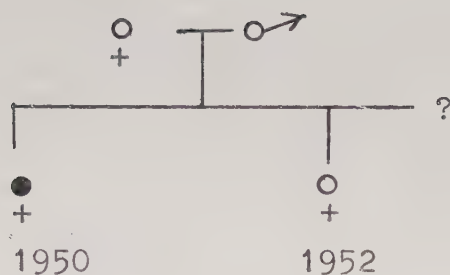
MACRAE



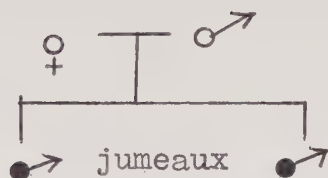
KETELAER



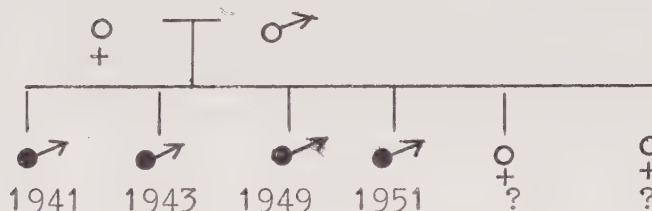
BENASSI



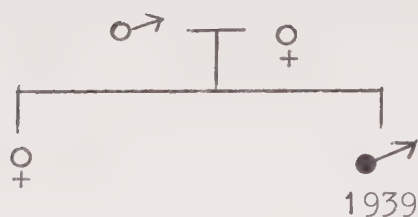
BIEMOND



WALSH



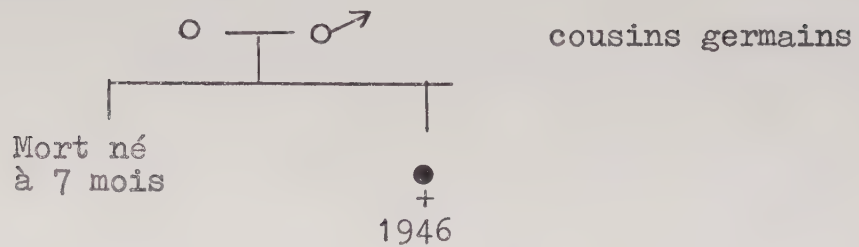
WIESENDANGER



. Par définition (sinon il s'agirait d'un syndrome myasthénique transitoire) les parents sont apparemment sains. Dans les trois observations où a été pratiqué un test de provocation - 3 fois chez la mère, 1 fois chez le père -, il n'est apparu aucun signe clinique de myasthénie.

. On n'a qu'une fois la notion de parents cousins germains, dans la publication de KIBRICK... mais il n'y a pas d'atteinte

familiale, au moins lors de la publication en 1954.



. Enfin la proportion théorique d'un enfant taré pour trois apparemment sains, n'est pas retrouvée.

Mais il est bien évident que nous avons travaillé sur un trop petit nombre de cas et la conclusion de cette étude génétique ne peut être qu'embarrassée:

il est difficile d'après nos données de retenir une base génétique à la myasthénie,

pourtant l'incidence familiale est parfois trop troublante pour n'admettre qu'une coïncidence.

II - LES SYMPTOMES NEO-NATAUX

Ils se résument en quelques signes à priori peu évocateurs; chacun peut être isolé ou, le plus souvent, associé de façon indifférente et variable à un ou plusieurs autres.

Dans un premier temps nous les décrirons en les énumérant, puis nous les récapitulerons en un tableau permettant d'isoler autant d'aspects cliniques.

A - Ces signes néo-nataux peuvent être

- des troubles oculaires: ptosis, paralysie oculo motrice extrinsèque.
- des troubles de la succion et de la déglutition.
- une faiblesse du cri.
- une hypotonie plus ou moins marquée et plus ou moins généralisée.
- des épisodes de cyanose, véritable phénomène asphyxique (en dehors de toute prise alimentaire).

Tous prendront de la valeur en regard des données négatives d'un examen clinique soigneux.

Pourtant ils prêteront d'autant plus à différents diagnostics qu'à cette période néo-natale vont manquer deux données essentielles: la fatigabilité à l'effort et l'évolution capricieuse avec rémissions et rechutes.

Début des signes: Dans toutes les observations, ces signes ont été notés soit dès la naissance, soit lors du premier essai d'alimentation (entre la 12e et la 24e heure).

1°) Les troubles oculaires

sont, avec les troubles de la succion déglutition et la faiblesse du cri, les signes notés le plus fréquemment dans les observations (11/20). Ils sont de trois types:

a) atteinte du releveur des paupières déterminant une ptose de celles-ci; dix fois observée, elle était dix fois bilatérale, mais pas obligatoirement symétrique, le bord libre de la paupière supérieure pouvant descendre plus bas d'un côté que de l'autre. A cet âge, cette ptose se résume assez bien dans la remarque de cette mère inquiète parce que son bébé semblait toujours dormir (KIBRICK).

b) En théorie, d'après les ophtalmologistes, l'atteinte de l'orbiculaire qui se manifeste par une impossibilité ou une difficulté de fermer les yeux, est aussi fréquente que celle du releveur. Mais le plus souvent associée au ptosis, elle n'est pas évidente. Nous avons trouvé signalé le cas de nouveau-né gardant les yeux grand'ouverts dans une seule observation, celle de GREER.

c) L'ophtalmoplégie externe, par non fonctionnement des muscles oculo-moteurs présente des degrés très variables pouvant atteindre tout ou partie des muscles.

Le strabisme ou la fixité du regard ainsi créé chez un nouveau-né nous semble difficile à interpréter dans les premiers jours. Ils ne prendront de valeur que s'ils persistent.

Remarquons d'ailleurs que, notée dans trois observations (HEINZEN-WALSH- WIESENDANGER), cette paralysie était toujours associée au ptosis.

L'examen oculaire n'apportera ensuite que des données négatives: en particulier, il n'y a jamais atteinte de la musculature intrinsèque et le fond d'oeil est normal.

L'intérêt de ces signes, quand ils existent, est de

rendre plus évocateurs les autres troubles que l'on peut observer.

2°) Les troubles de la succion et de la déglutition

Ouvrant la scène clinique dès les premiers essais d'alimentation, ou venant compléter d'autres signes, ils sont la conséquence d'un déficit des muscles constricteurs du pharynx, des muscles de la langue et du crico-pharyngien. On distingue :

a) des difficultés au temps de la succion :

- soit parce que le nouveau-né n'a pas la force de téter, sa bouche restant entr'ouverte; cela a été le signe présent dans notre observation du 3e au 10e jour de vie,

- soit qu'il tète mais sans aucune vigueur, ou que le faisant avec force au début, il se fatigue plus ou moins rapidement. La durée des tétées est ainsi considérablement augmentée et les fonds laissés à chaque biberon sont plus ou moins importants. Cela a été la seule anomalie remarquée par la famille de Claude pendant les trois premiers mois.

Durée de la tétée et fonds sont chez le nouveau-né les seuls moyens d'apprécier cliniquement la fatigabilité à l'effort si caractéristique de la maladie.

b) des difficultés au temps de la déglutition :

le lait reste plus ou moins longtemps dans la cavité buccale avant d'être dégluti.

La déglutition se fait de façon plus ou moins parfaite; son déroulement précis pourra être étudié par radio cinématographie ou télévision.

Ces troubles sont responsables ,

- en dehors des prises alimentaires , d'un encombrement pharyngé par les sécrétions, encombrement signalé à plusieurs reprises et qui a nécessité des aspirations répétées.

- lors des prises alimentaires, le gros danger est celui d'une

fausse route avec rejet par le nez ou inondation bronchique entraînant des accès de toux, de suffocation avec cyanose, fausse route dont on sait chez le nouveau-né le double risque

-de mort subite au cours de l'accès

-d'atélectasie pulmonaire avec surinfection.

Lorsque ces troubles existent, ils nécessitent les gavages comme il est noté dans trois observations dont la nôtre.

Il faut retenir quelques caractères à ces fausses routes :

- . elles peuvent ne survenir qu'après un certain temps de tétée,
- . la position du nouveau-né ou l'épaississement des repas ne les modifient pas,
- . elles se présentent purement comme un trouble fonctionnel sans aucune anomalie ou malformation décelable.

Enfin, ces troubles peuvent avoir un retentissement important sur le développement staturo-pondéral du nouveau-né qui ne reprendra pas son poids de naissance et peut en arriver à un état d'athrepsie.

3°) La faiblesse du cri

est un "petit" signe pourtant remarquable dès les premiers mouvements respiratoires, signe qui semble fréquent puisque noté dans 12 observations. Il a pu durer de un à plusieurs jours et ne doit pas en imposer pour un état de souffrance cérébro-méningée. Il prend donc une grande valeur si l'accouchement s'est déroulé normalement et si le nouveau-né ne présente aucun trouble neurologique associé.

Remarquons que les auteurs ne parlent jamais d'absence de cri (alors qu'il en est fait mention dans le syndrome myasthénique transitoire du nouveau-né de mère malade).

Trois fois, ce faible cri constituait avec le ptosis les seules anomalies (BOWMAN - LEVIN cas 2 - KIBRICK), mais il n'a jamais été un signe d'appel isolé dans les 21 observations retenues.

Il nous faut toutefois citer ici la publication de ROTHBART : si son malade a présenté à l'âge de six semaines une pneumonie à la suite de laquelle a été remarquée pour la première fois la chute des paupières, il est dit quelques phrases auparavant que la seule anomalie notée à la naissance était un cri faible...(mais nous avons pensé que ce signe ne suffisait pas à lui seul pour faire admettre un début néo-natal....)

4°) L'hypotonie

à laquelle nous rattachons l'anomalie des mouvements foetaux. Ces derniers ne sont notés que 7 fois et ils sont

(4 fois normaux

(3 fois faibles

(mais dans les deux observations de LEVIN, il n'a été retenu à la naissance aucune anomalie de la motricité spontanée.... alors qu'il existait bien une hypotonie dans celle de MACRAE).

L'appréciation de leur intensité est d'ailleurs assez subjective et elle peut être modifiée par des conditions autres que le fœtus (volume du liquide amniotique par exemple).

Enfin leur anomalie peut se rencontrer dans d'autres affections que la myasthénie (Myopathie par exemple).

Nous ne pensons donc pas pouvoir leur accorder grande valeur.

(Le cas de LEVIN reste unique d'une mère qui s'inquiète de la faiblesse des mouvements du fœtus au cours d'une seconde grossesse, alors que, ayant présenté les mêmes symptômes au cours de la première, elle avait donné naissance à un garçon myasthénique).

L'hypotonie quant à elle peut être plus ou moins généralisée et importante. Le nouveau-né présente peu ou pas de mouvements spontanés; il est en position de relâchement musculaire ; à l'examen, la tête est anormalement ballante, le tronc flacide, les membres se placent en position extrême.

Mais le plus souvent, cette hypotonie reste localisée essentiel-

lement aux muscles de la nuque et du cou ou au visage qui est alors inexpressif, atone, sans mimique spontanée ou provoquée. Devant ces signes, grande valeur sera donnée à un examen neurologique soigneux, entièrement négatif, avec en particulier des réflexes tendineux normaux. Nous n'avons trouvé signalé l'état des réflexes archaïques que dans l'observation de M. GREER où ils étaient tous absents. Et pourtant, leur anomalie est notée dans des publications de syndromes myasthéniques néo-nataux transitoires.

5°) Restent les troubles respiratoires,

état plus ou moins grave d'asphyxie sans possibilité de lutte efficace en raison de mouvements respiratoires superficiels, épisodes de cyanose répétés à intervalles variables parfois très rapprochés (toutes les trente minutes dans le cas 1 de LEVIN) réalisant de véritables crises myasthéniques brutales et dramatiques.

Là encore il faudra juger de la valeur de ces signes en fonction de l'accouchement et surtout de leur indépendance vis à vis de toute prise alimentaire.

Les seuls signes néo-nataux retenus par BENASSI comme pouvant être rattachés ultérieurement à la myasthénie sont : "de rares crises asphyxiques avec cyanose ou respiration stertcreuse".

Il y a là très vraisemblablement place pour une forme respiratoire de la myasthénie chez le nouveau-né et nous pensons que les cas de décès étudiés plus loin et rattachés à un tableau de bronchopneumopathie sont une évolution terminale de cette forme.

B - Tous ces signes cliniques décrits isolément sont variables non seulement dans l'intensité de leur expression, mais aussi dans leur date d'apparition les uns par rapport aux autres et donc dans leur groupement, ce qui permettrait d'individualiser autant d'aspects cliniques.

Nous avons préféré les résumer en un tableau qui nous permet diverses constatations :

1°- Fréquence relative de chacun de ces signes et de leur association. (Nous n'avons pas compté les signes de l'observation de J. MARIE)

- Troubles oculaires : 11 fois notés
 - isolés dans 2 observations (WALSH - MILLICHAP cas 1)
 - associés 9 fois, 3 fois à un cri faible
 - 2 fois à des troubles de la succion déglutition
 - 3 fois à une hypotonie et à une faiblesse du cri
 - 1 fois à tous les autres signes (GREER)
- Troubles de la succion déglutition : 12 fois notés
 - isolés dans 1 cas (BIEMOND)
 - associés 11 fois, 2 fois à une hypotonie (MACKAY - MACRAE)
 - 2 fois aux troubles oculaires (HEINZEN- WIESEN)
 - 2 fois au faible cri
 - 1 fois aux crises de cyanose (LEVIN cas 1)
 - 3 fois à hypotonie + cri faible
 - 1 fois à tous les autres signes.
- Cri faible : 12 fois signalé ; toujours associé
- Hypotonie : 9 fois observée

SYMPTOMES NEO-NATAUX

	Mouvements foetaux	Cri faible	Ptosis	Ophthalmoplégie Strabisme	Hypotonie	Visage inexpressif	Crises cyanose	Troubles succion- déglutition	Fausse routes	Encombrement pharyngé	Gavages	Fonds. Retentis. E.G.
BOWMAN	?	+	+									
LEVIN	faibles						+	+		+		+
LEVIN +	faibles	+	+					-				
MACKAY	?				+			+				
WALKER	?	+			+			+	+	+	+	+
KIBRICK	normaux	+	+					-				
MACRAE	faibles				+			+			+	
HEINZEN	?		+	+				+				
KETELAER	normaux	+	-	-	+			+				
WALSH	?		+	+								
MILLICHAP 1	?	-	+	-	-	-		-				
- 2	?	+	+	+	+	+		-				
- 3	?	+	+	-	+	-		-				
- 4	?	+	?	-	-	-		+				
- 5	?	+	-	-	+	-		+				
- 6	?	+	+	-	+	-		-				
BENASSI	?						+					
BIEMOND	?							+	+			
GREER	N	+	gayeux ouverts	-	+	+	+	+		+	+	
WIESENDANGER	?		+	+				+				
JEUNE	N	+						+			+	+
J. MARIE	N	-	-	-	-	-	-	+	+			+

- . Dans notre cas, 3 mois.
- . Dans tous les autres cas, l'âge auquel a été porté le diagnostic exact, oscille entre 1 an et 22 ans....

Ce retard au diagnostic s'explique pour des raisons diverses :

- . Méconnaissance de la myasthénie chez le nouveau-né.
- . Absence de recul à cette période néo-natale permettant d'apporter au diagnostic toute la valeur d'une rémission spontanée ou provoquée et d'une rechute (le type même en est l'observation de GREER publiée comme un syndrome myasthénique puisqu'à 6 jours est survenue une rémission mais que les rechutes ne se sont produites qu'ultérieurement.)
- . Difficulté à ce moment d'apprécier les notions de fatigabilité et de variabilité dans le temps.
- . Plus grande fréquence enfin d'affections pouvant donner des manifestations cliniques presque identiques et posant donc autant de diagnostics différentiels.

III - LES PROBLEMES POSES PAR LA SYMPTOMATOLOGIE NEO-NATALE

Nous envisagerons successivement :

- 1°- Les syndromes myasthéniques transitoires chez les nouveau-nés de mère myasthénique.
- 2°- Chacune des deux grandes manifestations cliniques dont nous avons vu qu'elles pouvaient être isolées
 - a) Signes oculaires
 - b) Troubles de la succion déglutition.
- 3°- Le problème posé par l'hypotonie en se souvenant qu'elle était toujours associée mais qu'il n'y a pas à priori impossibilité d'existence de forme spinale.
- 4°- Les hypothèses que soulève un tableau au complet réalisant la classique atteinte bulbo-spinale.

1° Théoriquement nous ne devrions pas envisager les syndromes myasthéniques transitoires puisque la notion de mère myasthénique tranche facilement le problème.

Pourtant, MILLICHAP sur 10 observations personnelles, rapporte le cas d'un enfant chez lequel le diagnostic de ce syndrome a été fait rétrospectivement 3 ans $\frac{1}{2}$ après l'accouchement, au moment où le diagnostic de myasthénie a été porté pour la première fois chez la mère (mère qui en fait était malade deux ans avant la naissance de l'enfant).

Toutefois nous n'avons pas notion de cas où le syndrome myasthénique

observé chez le nouveau-né a permis de révéler une forme fruste ou inapparente de la maladie chez la mère.

- Un tel syndrome a été publié une cinquantaine de fois dans la littérature. Pour nous en faire une idée nous avons retenu 30 observations (20 retrouvées par GREER et 10 personnelles de MILLICHAP).

Il faut bien remarquer:

- . Qu'un très faible pourcentage de mères myasthéniques donne naissance à un nouveau-né malade :

VIETS et BROWN 1951, 3 cas sur 36 naissances.

FRASER et TURNER 1953, 1 cas sur 22 naissances.

STERNE au London Hospital, en 10 ans, six mères myasthéniques donnent naissance à 8 enfants dont 2 seulement sont malades.

- . Que pour une même mère, tous les nouveau-nés ne sont pas atteints alors même que la mère était déjà malade (seules, dans les observations de GEDDES et de KIBRICK, il y aurait eu un nouveau-né malade antérieurement).

- Le début des signes a lieu :

- . le plus souvent dès la naissance : 19 fois sur les 30 observations
- . 5 fois, ils sont apparus dans les premières heures (4h- 6h- 22h.)
- . 6 fois au 2e et 3e jour.

- La symptomatologie de ce syndrome est calquée sur celle de la myasthénie. Pourtant elle est souvent plus intense, plus grave, nécessitant un traitement rapidement mis en route.

Dans l'ensemble nous avons retenu quelques légères différences:

- Rareté du ptosis noté 5 fois sur 30 dont 1 fois unilatéral.
- Yeux grand'ouverts dans deux observations.
- Abolition des réflexes archaïques 6 fois. Présence 1 fois.

Les signes les plus fréquemment rencontrés sont :

- Troubles de la succion déglutition 23 sur 30
- Hypotonie 17 sur 30
- Atonie du visage 15 sur 30
- Faiblesse du cri 15 sur 20 (non mentionnée dans les cas de MILLICHAP).

- C'est surtout l'évolution qui caractérise ce syndrome puisque dans tous les cas, il disparaîtra définitivement. Les troubles durent en moyenne de quelques jours à quelques semaines, le maximum étant de 90 jours dans un cas de MILLICHAP.

Sur les 30 cas que nous avons étudiés, il est noté 4 décès :

- . 3, sans traitement au 4e jour (WILSON), au 20e jour (KIBRICK), au 21e jour (MILLICHAP).
- . 1 est décédé au 5e jour (STRICKROOT malgré un traitement discontinu.

Par contre, 5/30 n'ayant reçu aucun traitement ont eu une évolution favorable.

Pour les 21 nouveau-nés restants, le traitement a été institué et l'évolution favorable, régressive définitivement.

- La pathogénie d'un tel syndrome est encore inconnue. Le passage de substances à travers le placenta n'est pas prouvé : la plupart des mères myasthéniques donnent naissance à des enfants normaux.

Le passage de prostigmine ne peut non plus être retenu puisque ce syndrome a pu apparaître chez des nouveau-nés dont la mère malade n'était pas traitée.

[20] Les vraies difficultés commencent devant la constatation chez un nouveau-né de signes isolés :

a) Troubles oculaires

Les diagnostics discutés alors entrent dans le cadre de "l'ophtalmoplégie nucléaire congénitale progressive".

KILOH et NEVIN, en 1951, à partir de biopsies des muscles oculaires, en isolent la myopathie oculaire, "dystrophie progressive des muscles oculaires" extrinsèque mais jamais intrinsèque.

Cette myopathie oculaire débute par des troubles moteurs de l'oeil, d'installation et d'aggravation progressive. Le ptosis en est le premier signe le plus souvent bilatéral puis apparaît au bout d'un temps variable, une ophtalmoplégie externe, sans diplopie, qui peut aller jusqu'à une paralysie presque complète.

Cette atteinte oculo-motrice peut rester isolée pendant des années. Ces formes évoluent dans l'ensemble assez lentement et il pourra s'y associer une atteinte des muscles de la face, du cou, du tronc et des membres.

Ces formes oculaires pures de la myopathie sont rares et débutent le plus souvent dans l'enfance.

Pourtant, L. DESCAMPS rapporte les observations de deux soeurs dont la cadette présentait depuis toujours et sans aucune modification, un ptosis bilatéral, une ophtalmoplégie externe partielle et un timbre nasillard de la voix. L'auteur retient le diagnostic de myopathie en raison de la négativité des essais de traitement par la prostigmine.

Ce problème est d'ailleurs très difficilement tranché même avec l'utilisation de la prostigmine car d'une part, les troubles de la myopathie sont parfois améliorés par ce traitement et d'autre part, en général, les signes oculaires de la myasthénie réagissent mal aux anticholinestérasiques (d'autant plus que le traitement aura été plus tardif).

Chez le nouveau-né, il ne sera donc pas possible de trancher entre ces deux diagnostics d'exception et il faudra attendre l'heure de la biopsie musculaire (releveur de la paupière).

b) Troubles de la succion déglutition.

- Ils seront facilement rattachés à des malformations anatomiques et nous ne ferons que citer un bec de lièvre, une fissure palatine, un syndrome de Pierre Robin....

Certaines ne seront pas évidentes et demanderaient des investigations plus poussées:

- . Recherche d'une malformation oesophagienne par le passage d'une sonde.
- . Recherche d'une anomalie vasculaire telle un arc aortique par un cliché oesophagien avec produit de contraste.
- . Recherche d'une formation kystique du carrefour pharyngo-laryngé (base de la langue ou pré-épiglotique) par une laryngoscopie directe.

- Toutes les investigations restant négatives, on serait autorisé à parler "d'immaturité fonctionnelle" des noyaux centraux, avec nécessité d'un véritable apprentissage de la déglutition, à condition bien évidemment que ces troubles soient totalement isolés et évoluent spontanément vers la guérison en 3 ou 4 semaines maximum.

S'ils se voient plus volontiers chez le prématuré, il en existe des observations chez des nouveau-nés normaux à terme. Mais à l'inverse la régression des troubles à la période néo-natale, (régression spontanée au 10^e jour dans notre cas, provoquée par le traitement au 6^e jour dans le cas de GREER), ne doit pas faire éliminer la possibilité d'une myasthénie qu'une rechute ultérieure viendra confirmer.

- Enfin nous connaissons le cas unique rapporté par J. MARIE de ce nouveau-né qui, dès le début de l'alimentation et pendant les 5 premiers mois de sa vie, a présenté des troubles isolés de la succion et de la déglutition.

Ces troubles ont été remarquablement sensibles à la prostigmine mais le traitement n'a été nécessaire que 2 mois $\frac{1}{2}$. Depuis, l'enfant va très bien et actuellement, en 1965, soit avec un recul de 5 ans $\frac{1}{2}$, elle n'a plus jamais présenté aucun signe clinique pouvant faire évoquer une myasthénie.

Les auteurs posent l'hypothèse d'un trouble congénital de la déglutition prostigmino-sensible et curable, syndrome entrant peut être dans le diagnostic différentiel de la myasthénie, d'autant que, comme ils le font remarquer, certaines asthénies musculaires de la sphère pharyngée du nouveau-né sont remarquablement sensibles à la prostigmine....

[30] La constatation d'une hypotonie ferait discuter :

a) Une maladie de WERDNIG HOFFMAN, cause de loin la plus fréquente d'une hypotonie observée chez un nouveau-né.

Rappelons qu'elle a été décrite primitivement chez l'enfant ; l'ignorance de sa forme congénitale allait permettre à Oppenheim de donner son nom à ce qui est en fait un syndrome (myatonie congénitale) dans lequel entrent :

- soit des amyotrophies spinales infantiles à début néo-natal,
- soit des myopathies congénitales ou des troubles du tonus.

Cette affection se distinguera de la myasthénie sur les données génétiques, si elles existent (30 % des cas), sur les constatations cliniques d'une paralysie vraie avec aréflexie ostéo-tendineuse totale, sur le tracé neurogène de l'électromyogramme, ultérieurement si le doute persiste sur la biopsie musculaire.

Ces formes à début néo-natal sont de pronostic particulièrement sévère aboutissant d'une seule tenue en quelques mois ou un à deux ans à la mort, le pronostic étant surtout lié à l'atteinte respiratoire.

Pourtant dans ces formes précoces, on peut observer des périodes de rémission de quelques semaines ou quelques mois, en fait plus stabilisation transitoire, qui ne devra pas abuser.

b) Une myopathie précoce, se résume essentiellement à cette période néo-natale en une hypotonie sans pseudo-hypertrophie musculaire.

LELONG dans un article récent, en rapporte 25 publications en plus de la sienne. Dans 5 cas, les signes ont été notés de façon certaine à la naissance.

On les rattachera à leur cause par les signes d'atteinte myogène à l'électromyogramme, et par la biopsie musculaire montrant une "atrophie myogène juxtaposant de façon anarchique des fibres atrophiées, hypertrophiées et normales; une altération des myofibrilles et une réaction conjonctivo-adipeuse plus ou moins intense". Si cette biopsie n'est pas significative, on ne portera qu'un diagnostic d'attente;

L'évolution se fera habituellement vers la mort en quelques mois, là encore dans un tableau d'atteinte respiratoire.

Pourtant, on connaît la possibilité d'une évolution chronique, peu ou pas évolutive, capable même de se stabiliser ultérieurement et grâce à une adaptation, de permettre une vie acceptable.

Mais rien ne permet à la période néo-natale de prévoir dans quel sens se fera cette évolution

c) On pourrait encore discuter un tableau, restant sans explication, mais ayant reçu plusieurs appellations :

- Hypotonie musculaire solitaire (LELONG 1935 - BASTIN 1946)
- Hypotonie congénitale bénigne (WALTON 1954)
- Hypotonie musculaire congénitale généralisée (KRABBE)
- Retard simple d'apparition du tonus (THIEFFRY et ARTHUIS 1955)

L'hypotonie est isolée de tout autre anomalie clinique, biologique, électrique, et s'il en était besoin, anatomopathologique.

Ainsi se différencie -t-elle facilement des deux entités précédentes et de la myasthénie néo-natale, sans qu'il soit besoin d'attendre une évolution toujours favorable :

- soit guérison totale dans environ la moitié des cas, s'amorçant vers 3,4 ans, s'achevant vers 12,13 ans, avec entre temps un enfant qui s'est tenu assis et a marché très tardivement.
- soit amélioration mais persistance chez ces enfants d'une gracilité musculaire, d'une faible tonicité de la paroi abdominale avec gros ventre, d'une hypotonie favorisant la tendance au genu valgum, pieds plats, cyphose; de toutes façons, gêne compatible avec une vie sociale subnormale.

d) Reste enfin, devant une hypotonie isolée, la possibilité d'un syndrome de FOERSTER, car les troubles neurologiques peuvent manquer, et le déficit intellectuel est difficile à apprécier chez un nouveau-né.

La constatation d'une hypotonie généralisée avec parfois troubles respiratoires entraînant une faiblesse du cri, sera rattachée à une hématomyélie sur la notion d'un traumatisme obstétrical chez un nouveau-né venu par le siège avec manoeuvre de force.

[4°] Le plus souvent devant des manifestations associées en nombre variable, le grand problème posé sera celui d'une atteinte centrale.

On mettra en oeuvre un certain nombre d'examens cliniques et paracliniques recherchant :

- a) Une hémorragie méningée par traumatisme néo-natal, facilement éliminée sur la constatation d'un liquide céphalorachidien normal.
- b) Une encéphalopathie congénitale diverse déjà plus difficile à

éliminer compte tenu d'un certain nombre d'inconnues persistantes.

c) Tout à fait exceptionnellement, une poliomyélite néo-natale dont quelques cas sont rapportées, les signes apparaissant plutôt vers la 2e ou 3e semaine suivant la naissance, alors que nous avons vu la myasthénie débiter dès la naissance.

(Il s'agit le plus souvent de nouveau-né de mère atteinte de poliomyélite au cours des derniers mois de la grossesse ou peu avant l'accouchement).

d) Le syndrome de MOEBIUS ou paralysie oculo faciale congénitale, a été discuté dans l'observation 1 de LEVIN et dans celle de MACRAE. A la rigueur, les troubles dus à l'atteinte des nerfs crâniens moteurs peuvent donner le change en raison de :

- . Troubles de la succion par atteinte des muscles masticateurs et de la langue (mais il n'y a pas de troubles de la déglutition).
- . Une ophtalmoplégie externe.
- . Une immobilité du visage par atteinte de la VII paire crânienne.

(Nous ne ferons que citer le cas récent et unique de DAILOZ qui associe au syndrome une hypotonie généralisée d'ailleurs progressivement et spontanément régressive; le test à la prostigmine pratiqué a été négatif).

En fait, cette diplégie faciale avec ophtalmoplégie externe, massive dès la naissance et sans aucune variation, constitue un tableau suffisamment précis pour être facilement reconnu d'autant que :

- . Des malformations diverses peuvent s'y associer: Pieds bots; mains botes; syndactylie; polydactylie; absence de muscle recto-radial; insertion proximale du pouce; etc....
- . Un examen électrique de stimulation des nerfs et des muscles dans les territoires atteints ne donnent aucune réponse.

Aussi devant la possibilité sur la seule clinique, d'envisager un certain nombre de diagnostics qui demanderaient

pour être confirmés, des examens plus ou moins longs, compliqués, onéreux, voire d'interprétation encore difficile, il nous semble plus simple et surtout de résultat immédiat plus certain, voire vital, de pratiquer systématiquement un test à la prostigmine chez tout nouveau-né qui présente un ou plusieurs des symptômes étudiés, dès lors qu'il n'y a aucun antécédent obstétrical et que l'examen clinique soigneux n'apporte que des données négatives.

Ce test va prendre le pas, à la période néo-natale, sur tous les autres examens paracliniques.

IV - LES EXAMENS PARACLINIQUES

- Sont centrés sur le test à la prostigmine.
- Pourront aussi comprendre: l'examen électrique classique,
l'électromyogramme,

tous deux avant et après prostigmine.

- Ultérieurement et si nécessaire, se compléteront d'une biopsie musculaire.

1°- Le test à la prostigmine

est, à la période néo-natale comme à tout âge, la démarche essentielle, véritable charnière diagnostique confirmant ou non la nature myasthénique des troubles observés.

Il garde cependant une limite ne pouvant trancher chez le nouveau-né entre myasthénie vraie et syndrome myasthénique.

a) On pratique ce test par injection sous cutanée ou intramusculaire de $1/8$ à $1/4$ de mg de prostigmine (soit $1/4$ à $1/2$ ampoule de 1 cc dosée à $1/2$ mg).

b) Le résultat en est spectaculaire, l'état de l'enfant se transformant, le ou les symptômes présentés pouvant disparaître totalement.

Cette réponse se fait au bout de 5 à 30 minutes.

Elle dure de 30 minutes à 3 heures.

c) Nous n'avons trouvé aucun accident signalé (Remarquons que ce test a été pratiqué au plus tôt au 3e jour dans le cas de GREER; mais son utilisation dans les premiers jours de la vie chez les nouveau-nés de mère myasthénique nous permet cette

affirmation).

Certains auteurs, afin d'éviter les effets muscariniques de la drogue, y associent systématiquement du sulfate d'atropine.

Ces incidents secondaires peuvent être: diarrhée, vomissements, bradycardie; le seul véritable inconvénient peut être une augmentation de la salivation et surtout des sécrétions bronchiques avec risque de stase en cas de faiblesse respiratoire.

Par prudence donc, l'association d'atropine semble justifiée s'il existe des manifestations pulmonaires.

d) Toutefois ce test connaît certaines limites.

- Il peut pécher par défaut: chez l'adulte, certaines myasthénies ne répondent pas; surtout l'ophtalmoplégie externe est souvent moins ou pas influencée. Martine FONTAINE explique cela par une fragilité particulière de la musculature oculaire dont les lésions sont rapidement irréversibles.

Mais qu'en est-il exactement chez le nouveau-né ? Le test n'a été pratiqué qu'une seule fois à cette période néo-natale; le cas de WALKER et le nôtre ne présentaient pas d'atteinte oculaire ; l'ophtalmoplégie externe n'est notée qu'une seule fois sur les trente syndromes myasthéniques transitoires que nous avons étudiés. Il semble logique d'admettre qu'à cet âge les signes oculaires doivent bien réagir.

- Il peut pécher par excès puisqu'il est capable d'améliorer parfois d'autres affections comme une sclérose latérale amyotrophique, une paralysie bulbaire, une myopathie, une paralysie poliomyélitique ou diphtérique.

Aussi bien, à l'extrême, pourrions nous dire que ce test n'a une valeur absolue que lorsqu'il est négatif, permettant alors d'éliminer formellement une myasthénie.

Mais en fait, il n'y a que dans la myasthénie ou les syndromes myasthéniques qu'il donne une réponse aussi spectaculaire, et sa

seule et véritable limite est, chez le nouveau-né, l'impossibilité de départager myasthénie et syndromes myasthéniques : si la notion de la maladie chez la mère, suffit pour affirmer le syndrome myasthénique transitoire chez le nouveau-né, son absence laissera toujours une arrière pensée pour un syndrome transitoire prostigmino-sensible tant que l'évolution ultérieure (à laquelle il n'est pas possible de fixer une limite) ne sera pas venue confirmer la myasthénie. C'est le problème qui s'est posé dans le cas de GREER.

C'est le problème posé par l'observation de J. MARIE ; c'est le problème que nous nous sommes posés quand nous avons réduit puis arrêté le traitement chez notre petite malade.

2°- Les examens électriques ne donneront pas en eux-mêmes de renseignements plus précis; ils feront même encore appel aux effets de la prostigmine; ils vont essayer d'inscrire sur un tracé objectif, la notion essentielle de fatigabilité.

Différentes méthodes ont été décrites et sont plus ou moins utilisées:

a) L'examen électrique classique cherche à mettre en évidence la réaction d'épuisement de JOLLY que son auteur a décrit comme suit à Berlin en 1891: "L'excitabilité électrique à l'examen habituel est normal. Si l'on fait agir sur le muscle un peu plus longtemps un courant tétanisant, par excitation directe ou indirecte, le tétanos devient de moins en moins complet et décroît encore aux excitations successives. Bientôt, à chaque établissement du courant se produit une courte contraction à laquelle succède un faible tétanos qui ne tarde pas à disparaître".

Cette réaction :

- . peut manquer dans des myasthénies typiques (nous ne l'avons pas mise en évidence dans notre cas).
- . a été observée dans d'autres affections, Sclérose latérale

amyotrophique, début de dégénérescence wallerienne (ERB - MARY-RAUTENBERG).

si elle est mise en évidence, elle doit disparaître après injection de prostigmine.

b) L'étude des chronaxies selon la méthode de BOURGUIGNON, est aussi basée sur la notion de fatigabilité et se pratique aussi avant et après prostigmine.

Elle comprend :

- la détermination de la chronaxie au repos.
- la téτανisation par un courant galvanique rythmée à 50 excitations par seconde sous intensité double de la rhéobase pendant une minute et demie.
- la détermination de la chronaxie de 2 minutes en 2 minutes.

On constate :

- une augmentation de la chronaxie dans les minutes qui suivent la téτανisation jusqu'à en moyenne 3 fois la valeur initiale.
- un retour à la normale dans un temps variable (de 16 à 45 minutes).

En fait cette méthode:

- a été surtout étudiée chez l'adulte ou chez l'enfant (observation de KETELAER) et nous n'en n'avons pas connaissance chez le nouveau-né ou le nourrisson.
- elle est difficile car demande une grande expérience et beaucoup de patience.
- n'apporte pas plus de renseignement que la réaction d'épuisement.

c) L'électromyogramme peut être chez le nouveau-né un examen difficile étant donné l'absence de coopération, difficulté qui s'accroît s'il existe une hypotonie généralisée.

Bien étudié par THIEBAUT, il met classiquement en évidence :

- "-une bouffée initiale de pointes fines d'amplitude rapidement décroissante.
- lors du maintien d'une contraction, un tracé intermédiaire plus ou moins riche en unités motrices de durée variable.
- à la fatigue, une diminution du nombre des unités motrices, de leur amplitude, de la durée jusqu'à épuisement ".

Mais il n'est pas toujours aussi typique et peut ne montrer qu'une "réaction myasthénique" à la fatigue (diminution de l'amplitude des unités motrices sans modification de leur fréquence) laquelle s'observe aussi bien dans une myopathie par exemple.

C'est dire là encore l'intérêt de l'épreuve à la prostigmine au cours du tracé électromyographique.

Dans les cas atypiques, on observe sous l'effet de la prostigmine:

"-toujours une augmentation de l'amplitude.

- et: soit une augmentation du nombre des unités motrices,
 - soit une prolongation de la durée de maintien d'une contraction,
 - soit une résistance accrue à la fatigue".

Finalement, nous voyons que ces examens électriques, même s'ils apportent une réponse caractéristique, devront toujours être répétés sous prostigmine: la disparition des anomalies observées, vient confirmer leur nature myasthénique.

Ils gardent malgré tout leur limite

- . par l'existence de formes frustes ou portant sur des muscles peu accessibles,
- . par la difficulté de leur réalisation pratique chez un nouveau-né.

Mais la myasthénie est une maladie diffuse même si la symptomatologie en est localisée et on a pu mettre en évidence des réactions de fatigabilité dans des muscles apparemment indemnes (SAMSON-1953).

3°- Il resterait la biopsie musculaire

Nous pensons qu'elle n'est pas à pratiquer à la période néo-natale, au titre de diagnostic.

Ce n'est que plus tard, dans une forme où prédominerait l'hypotonie ou une atteinte oculaire isolée, dans une forme où la prostigmine ne donnerait pas satisfaction qu'elle prendrait une valeur surtout négative, ne montrant ni atteinte neurogène ni atteinte myogène et parfois la présence de lymphorragies d'ailleurs non spécifiques.

Certains auteurs ont toutefois observé des anomalies ; nous ne ferons que les signaler telles que nous les avons trouvées dans un article récent de FARDEAU :

- Dorothy Russel en 1953, a rencontré des altérations des fibres musculaires, nécrotiques ou dégénératives, isolées ou au voisinage des lymphorragies; elles sont toujours rares sur une même préparation et ne sauraient poser le problème d'une myosite.

- En 1954, COËRS et WOOLF ont décrit des modifications au niveau des plaques motrices avec présence de terminaisons allongées, non ramifiées, aspect retrouvé par MAC DERMOT en 1960 et que FARDEAU sur 13 observations retient 11 fois mais en faible proportion (de 1 à 20 %).

- En 1961, WOOLF d'une part, BLUMBERG, ZACHS, BAUER d'autre part, ont trouvé à l'étude de l'appareil sous neural au microscope électronique, une fragmentation de la membrane basale au niveau des champs synaptiques.

Toutes ces observations demandent à être confirmées mais jusqu'à présent ne contredisent pas la nature uniquement fonctionnelle, au niveau de la plaque motrice, des troubles de la myasthénie.

V - L'EVOLUTION

Si son étude à la période néo-natale ne peut être que limitée, l'établissement tardif du diagnostic de myasthénie pour des troubles qui ont débuté dès la naissance nous permet de détailler

l'évolution spontanée de cette affection.

Dans l'ensemble relativement favorable dans les 21 cas retenus, nous poserons pourtant le problème de décès retrouvés dans diverses publications, décès concernant des nouveau-nés ou nourrissons ayant des frères et soeurs myasthéniques.

A / - Etudier l'évolution de la myasthénie à la seule période néo-natale ne peut être que très limitée puisque seules quatre observations nous en permettent l'approche :

- Dans le cas de WALKER les troubles, présents dès la naissance, s'améliorent à partir du 4e jour; mais cette amélioration reste partielle et les difficultés d'alimentation persistent pendant tout le 1er mois.

- Dans le cas de MACRAE, hypotonie et troubles de la succion déglutition sont présents dès la naissance. Ils s'aggravent au 3e jour (nécessité de gavages). Ils s'améliorent au 6e jour (possibilité de prises de biberons).

- Dans le cas de FREER, les troubles, qui réalisent au mieux la synthèse de tous les signes que l'on peut observer à la naissance, sont au maximum les six premiers jours. Ils disparaissent totalement sans qu'il soit besoin de poursuivre

les injections de prostigmine commencées dès la 60e heure.

- Dans notre cas enfin, les troubles de la succion déglutition notés dès la naissance disparaîtront au 10e jour pour ne réapparaître qu'à 3 mois.

Ces quatre observations nous suffisent pour faire apparaître, dès la période néo-natale, un caractère évolutif d'importance, faisant de la myasthénie une affection capricieuse qui va voir une succession de rémissions et de rechutes, totales ou partielles, identiques ou enrichies, spontanées ou provoquées.

Cette rémission spontanée des troubles, quels qu'ils soient, à la période néo-natale, ne devra donc pas faire éliminer le diagnostic, bien au contraire; mais c'est dire qu'il est pratiquement impossible d'en avoir la certitude tant que la suite de l'évolution n'apportera pas confirmation.

B/ - Cette suite évolutive, au delà de la période néo-natale, quelle est-elle ?

Le fait que dans 17 observations sur 21 le diagnostic de myasthénie ait été porté à un âge plus avancé, et que par voie de conséquence aucun traitement n'ait été entrepris antérieurement, nous permet de préciser l'évolution spontanée.

- BOWMAN	diagnostic à :	3 ans 7 mois
- LEVIN cas 1	- :	6 ans
cas 2	- :	8 ans
- MACKAY	- :	7 ans 8 mois
- KIBRICK	- :	2 ans 8 mois
- MACRAE	- :	3 ans
- HEINZEN	- :	15 ans
- KETELAER	- :	4 ans
- BENASSI et DONELLI	- :	7 ans
- WALSH	- :	8 ans
- MILLICHAP cas 1	- :	22 ans
cas 2	- :	2 ans
cas 3	- :	1 an

- MILLICHAP	cas 4	diagnostic à :	7 ans
	cas 5	- :	4 ans
	cas 6	- :	4 ans
- WIESENDANGER		- :	12 ans 6 mois

Dans son ensemble donc, cette évolution spontanée laisse une impression favorable puisque le recul avant tout traitement varie de 1 à 22 ans, sans parler du cas de cet homme de 37 ans cité par KEYNES (1949) et dont les premiers signes remonteraient à la naissance.

Mais elle n'en perd pas pour autant ses caractères fondamentaux qui apportent déjà une restriction à cet optimisme :

1°) La succession de rémissions et de rechutes, de périodes d'aggravation ou d'atténuation, est retrouvée dans la plupart des observations.

Nous n'en voulons pour preuve que notre cas dont l'histoire se déroule en nombreux épisodes :

- 1er épisode : les 10 premiers jours de vie: trouble de la succion déglutition.
- 2e épisode : du 10e jour au 3e mois: rémission spontanée avec pratiquement aucun trouble.
- 3e épisode : du 3e au 7e mois: les troubles réapparus vont persister et se compléter d'hypotonie. Deux accidents respiratoires impressionnants mettent en danger la vie de l'enfant(nous en discuterons le déclenchement peut être thérapeutique).
- 4e épisode : l'institution du traitement entraîne une régression totale mais rechute après 3 semaines d'arrêt.
- 5e épisode : à l'âge de 22 mois, sous traitement continu, brutale hypotonie à l'occasion d'une poussée infectieuse.

Rémissions comme rechutes peuvent durer de quelques jours à quelques années.

Elles ne préjugent en rien de l'avenir, mais chaque aggravation ou rechute peut être un danger vital :

- . Présence de graves crises de cyanose qui se répètent à 3 reprises depuis le 5e mois, la troisième nécessitant une trachéotomie immédiate dans le cas de MACRAE.

- . Dans notre observation trois accidents de cyanose grave lors de gavages et dans le 7e mois, deux crises myasthéniques brutales avec rythme respiratoire anarchique, ayant nécessité une réanimation.

- . Enfin dans les cas de BIEMOND et de LEVIN, les enfants sont décédés.

Si nous ne savons pas comment expliquer une rémission spontanée, on retrouve souvent à l'origine d'une aggravation ou d'une rechute certaines facteurs dont le plus important est un épisode infectieux. Infection banale des voies respiratoires supérieures ou plus grave à type de bronchite voire de pneumonie (6 en 10 ans chez le garçon rapporté par LEVIN).

- . La part reste d'ailleurs à faire de la myasthénie qui favorise l'infection (stase pharyngée- insuffisance de ventilation pulmonaire) ou de l'infection qui aggrave la myasthénie. Quoiqu'il en soit, tout épisode infectieux est grave même sous traitement.

2°) Deux observations pourtant, celle de BENASSI et celle de MACKAY, ont vu leur évolution se faire d'un seul tenant.

Mais, si les signes présents dès la naissance n'ont jamais régressé, s'il n'y a jamais eu d'à coups évolutifs, on a vu apparaître successivement d'autres signes et le tableau néonatal se compléter et s'aggraver progressivement:

- dans le cas de MACKAY, l'hypotonie et les difficultés d'alimentation vont persister; se compléter à 3 ans d'un ptosis bilatéral

avec ophtalmoplégie externe qui s'accroissent progressivement et quand l'auteur verra l'enfant à 7 ans 8 mois, l'évolution aura été continue mais silencieuse.

- de même BENASSI souligne bien que strabisme, ptosis bilatéral, hypotonie avec fatigabilité à la marche sont peu différents à 7 ans lorsqu'il voit l'enfant de ce qu'ils étaient quelques années auparavant; ni rémission ni aggravation si l'on excepte l'accentuation des troubles avec la fatigue .

3°) Ces deux cas font la transition avec les autres observations dont le second caractère évolutif est, tôt ou tard, l'apparition progressive ou brutale d'autres signes inexistantes jusqu'alors.

a) Nous avons été frappé tout particulièrement par la constance des signes oculaires.

Si 11 fois ils ont été notés à la naissance, ultérieurement ils sont retrouvés dans presque toutes les observations.

Ils apparaissent à un moment variable : deux mois dans le cas de WALKER; trois mois et à gauche seulement dans le cas de MACRAE mais bilatéraux à trois ans; ils peuvent aussi attendre plusieurs années, jusqu'à quatre ans dans le cas 1 de LEVIN.

Nous devons pourtant trois restrictions :

. Nous ne savons pas ce qu'il en est dans le cas de GREER.

. LEVIN note dans son cas 2 un léger ptosis bilatéral lors de l'examen de la petite malade à l'âge de 8 ans mais il est précisé que ce ptosis, présent dès la naissance, avait diminué depuis l'âge de 6 ans et cela sans traitement.

. Notre observation fait encore exception, l'enfant ne présentant aucun trouble oculaire.

Mais elle n'a encore que deux ans; peut-être aussi devons nous retenir l'effet d'un traitement commencé dès le troisième mois et poursuivi avec seulement trois semaines d'interruption à compter du septième ?

AUTEURS	PREMIERE MENTION	DEBUT TRAITEMENT	PTOSIS (ev. trait.)	PARALYSIE OCULAIRE (idem)	EFFICACITE
BOWMAN	Naissance	3ans 7mois	+	++	Amélioration
LEVIN (garçon)	4 ans	8 ans	+	+++	Disparition du ptosis Amélioration: (90% regard vers bas (50% - - haut (70% - horizontal
MACKAY	3 ans	7ans 8mois	+	++++	Disparition ptosis Ophtalmoplégie ?
WALKER	2 mois	2 mois	++	0	Disparition
KIBRICK	Naissance	2ans 8mois	+++	0	Disparition
MACRAE	3 mois	3 ans	++++Dte ++ G	+++	?
HEINZEN	Naissance	15 ans	+	+++	Disparition subtotale ptosis. Peu influence ophtalmoplégie
KETELAER	2 ans	4 ans	+	+++	?
BENASSI	3 mois à 6 mois	7 ans	+	+++	Disparition ptose. Peu influence ophtalmoplégie
WALSH	Naissance	8 ans	+	++++	Amélioration ptose Peu influence ophtalmoplégie
MILLICHAP 1	Naissance	22 ans	+	+	Amélioration
- 2	Naissance	3 ans	+	+	Pas effet ophtalmoplégie
- 3	Naissance	1 an	+	+	Bon résultat
- 4	?	7 ans	0	+	Pas effet ophtalmoplégie
- 5	?	4 ans	+	+	Pas amélioration regard vertical
- 6	Naissance	4 ans	+	+	Pas effet ophtalmoplégie
WIESENDANGER	Naissance	1an ½	+	++	Disparition subtotale ptosis. Persistance de ptosis incomplexe subtotale

LEGENDE : + sans précision, ++ partiel, +++ subtotal, ++++ total

L'apparition de ces signes oculaires a toujours précédé l'institution du traitement dans les autres observations, et une fois installés, on peut remarquer que si le ptosis réagit en général favorablement, l'ophtalmoplégie par contre est le plus souvent peu influencée (cf. tableau).

b) Faiblesse et fatigabilité vont s'accroître avec l'âge surtout parce qu'ils deviennent plus évidents lors du développement moteur.

L'acquisition de la marche semble peu retardée: de 11 mois à 18 mois dans les cas où elle est mentionnée.

Claude qui a 2 ans commence seulement ses premiers pas sans doute faut-il tenir compte d'un trop long séjour hospitalier. Cependant cette marche se fait le plus souvent avec difficulté: la fatigue apparaît rapidement, la distance reste faible, les chutes sont fréquentes.

La difficulté d'acquisition de la course est plus souvent notée comme anormale, jointe à l'activité générale moins intense de ces petits myasthéniques par rapport à leurs frères et soeurs ou à leurs camarades de classe.

Leur relation avec leur milieu pourra donc en être perturbée d'autant qu'à ces difficultés locomotrices peuvent s'associer l'inexpression du visage, le langage indistinct (si le garçon du cas 1 de LEVIN a dit ses premiers mots à l'âge de 3 ans, sa mère ne l'a compris qu'à l'âge de 4 ans...) et la gêne à la vision quand il existe une diplopie, une paralysie oculaire, un ptosis.

Fatigabilité et hypotonie se conjuguent pour donner parfois à ces enfants une allure pseudo-myasthénique et pour le diagnostic de dystrophie musculaire progressive. C'est notamment dans les cas de LEVIN 1 - HEINZEN - WIE...

Cette hypotonie enfin peut être à l'origine d'un habitus dysharmonieux :

A 15 ans le garçon présenté par HEINZEN se voit affligé d'une hyperlordose prononcée.

De même dans le cas de WIESENDANGER avec en plus une déformation thoracique.

4°) Si jusqu'à présent nous n'avons parlé que des cas dont la survie a été assurée, donnant à l'ensemble de l'évolution un aspect relativement favorable, il ne faut tout de même pas oublier que :

deux décès sont signalés sur les 21 observations retenues.

Dans les deux cas, l'enfant ne recevait pas ou plus de traitement :

- le garçon présenté par LEVIN est décédé à l'âge de 10 ans dans un tableau de pneumonie; le traitement per os avait été interrompu en raison des difficultés à déglutir occasionnées par une angine et il n'avait pas été remplacé sous forme injectable.

- Dans le cas de BIEMOND, le décès est survenu lors d'une seconde crise de cyanose avec asphyxie, l'enfant étant alors âgé de 3 mois et n'ayant pas reçu de prostigmine.

Il faut vraisemblablement rapprocher de ces cas ceux signalés par les auteurs d'enfants décédés dans un tableau qui peut fort bien être celui d'une myasthénie d'autant qu'il y a notion de cette affection dans la famille.

Nous pouvons énumérer :

- ROTHBART: 1 frère mort à l'âge de 7 mois alors qu'il présentait une chute des paupières et une limitation des mouvements oculaires remarquées pour la première fois à l'âge de 3 mois.

- RADERMACKER: une demi-soeur décédée à 10 jours d'une paralysie respiratoire sans température. L'enfant avait été hospitalisée pour une crise de dyspnée sans image d'hypertrophie thyroïdienne à la radiographie pulmonaire. Cette dyspnée a disparu en quelques heures; mais elle est réapparue au 10e jour associée à une cyanose.

et à un état de flaccidité; l'enfant en est décédée. L'autopsie fut négative avec en particulier un thymus normal. L'autre demi-soeur a présenté les premiers signes de myasthénie à l'âge de 10 ans sous forme de ptosis bilatéral.

- MACRAE dans sa publication, outre son cas néo-natal, rapporte trois autres myasthénies apparues dans la première enfance.

Le garçon de la troisième observation avait cinq frères et soeurs dont quatre étaient décédés "accidentellement" avant un an. Aucun détail concernant leur mort n'a pu être obtenu. Chez la survivante, une fillette de 7 ans, on a diagnostiqué une myasthénie à l'âge de 4 ans; bébé, elle présentait une ptose bilatérale, un strabisme et une hypotonie.

- Nous renvoyons enfin à l'observation de GREER pour les détails concernant le décès à l'âge de 3 mois $\frac{1}{2}$ d'une soeur aînée de la malade.

Le problème est donc posé des cas méconnus, non rapportés à la myasthénie à la période néo-natale, avec le risque de décès que comporte tout retard à l'institution de la thérapeutique.

II - LE TRAITEMENT

1) Le cas, symptomatique, en reste les anticholinestérasiques et plus spécialement chez le nouveau-né la prostigmine.

- Après présentation de cette thérapeutique classique
- nous en étudierons les modalités d'application
- en jugerons l'influence sur l'affection et l'interpénétration réciproque avec l'évolution donc les effets et les limites qui justifient :

2) une éventuelle orientation de ce traitement dans un autre sens pathogénique et pour cela une recherche :

- . des effets de l'Aldactone
- . d'une influence du thymus et, en corrélation, des anticorps antimuscles.

Ces problèmes se sont posés nous verrons comment dans notre observation.

Ils se posent dans ce travail que l'unique évocation de discussions pathogéniques toujours actuelles.

- I -

a) A partir de la prostigmine, les autres anticholinestérasiques dont nous disposons vont chercher :

- . à en diminuer les effets secondaires
- . à en accroître l'efficacité et la durée d'action
- . tout en augmentant la marge de sécurité entre la dose efficace et celle qui bloquerait totalement le système cholinestérasi-que.

- La prostigmine ou néostigmine ,

Se présente sous forme -d'ampoules de 1 cc dosées à $\frac{1}{2}$ mg de méthyl-sulfate de prostigmine à utiliser en sous-cutané ou intra-musculaire.

-de comprimés dosés à 15 mg de bromure de prostigmine.

Sa durée d'action est de 2 à 3 heures.

Ses effets sont triples :

- nicotinique par action anticholinestérasique facilitant l'action de l'acétylcholine sur la "dépolariation" de la plaque motrice, que cette substance soit en défaut, que la cholinestérase soit en excès, qu'un corps rende la plaque motrice insensible à l'acétylcholine.
- muscarinique donc parasymphathicomimétique sur le coeur, les muscles lisses, les glandes sécrétoires expliquant la possibilité de bradycardie, coliques, diarrhées, troubles de l'accommodation, sueurs, hypersialorrhée, hypersécrétion bronchique.
- cholinergique enfin, assez vite obtenu, d'où son danger possible; cet effet ou "bloc neuro-musculaire par dépolariation irréversible" entraîne une paralysie qui cliniquement ressemble et s'ajoute aux troubles myasthéniques, mais dont le mécanisme est une insensibilité de la plaque par non destruction de l'acétylcholine, le système cholinestérasique étant totalement inhibé. Les signes d'alarme en sont: crampes, fasciculations musculaires, hypersécrétion.

A un degré de plus apparaissent les paralysies musculaires avec la gravité de l'atteinte pharyngolaryngée et respiratoire: c'est "la crise cholinergique" nécessitant l'arrêt de toute médication, un traitement symptomatique adapté à la gravité du tableau (aspiration des sécrétions, oxygénothérapie, respiration artificielle voire trachéotomie) et l'injection intraveineuse d'atropine (classiquement chez l'adulte 1 à 2 mg).

- Le mestinon ou pyridostigmine.

Présentation : ampoules de 1 cc dosées à 1 mg
comprimés dosés à 60 mg.

Durée d'action : 3 à 4 heures donc un peu plus prolongée.

Effets: moins intéressés que la prostigmine (1/8),
mais la drogue est mieux tolérée car ses effets muscari-
niques sont moindres et la marge de sécurité plus grande.

- La mytelase ou mysuran ou Win 8077

Se présente en comprimés dosés à 10 mg.

La durée d'action est de 6 heures ou plus ce qui en fait tout
l'intérêt.

Les effets sont 2,5 fois ceux de la prostigmine mais la toxicité
est moindre.

- Le tensilon ou édrophonium ne peut être utilisé en
thérapeutique puisque sa durée d'action n'est que de quelques
minutes.

Cette brièveté jointe à une faible toxicité et à une large marge
de sécurité, le fait utiliser comme test diagnostique (dans le cas
de HEINZEN par exemple, mais son malade avait 15 ans) et comme
test d'épreuve à la recherche d'un surdosage: chez l'adulte,
une injection de 2 mg intraveineux entraînera un amendement des
troubles en cas d'accès myasthénique, une persistance ou une
accentuation de ceux-ci en cas de surdosage.

b) Chez le nouveau-né, quelles seront les modalités
d'application ?

Parmi les médications présentées, seule la prostigmine est uti-
lisable de façon pratique par voie sous-cutanée ou intramuscu-
laire.

Le rythme des injections et la dose de chacune ne peuvent être
déterminés que par tâtonnement, chaque malade et chaque forme

de maladie réagissant de façon variable.

Il est des cas où l'indication du traitement est un impératif indiscutable, voire vital, soit qu'il s'agisse d'accidents respiratoires soit qu'il s'agisse de troubles de la déglutition avec fausses routes et retentissement sur l'état général. On pratiquera alors une injection de prostigmine 1/4 à 1/2 heure avant chaque tétée en recherchant une dose seuil efficace en commençant par 0,1 à 0,2 mg.

Dans les cas de troubles oculaires isolés on pourrait en théorie discuter l'opportunité d'un traitement. Ne pas le faire c'est prendre le risque d'une part d'une aggravation soudaine, d'autre part de favoriser peut-être cette résistance volontiers remarquée du ptosis et surtout de la paralysie oculaire.

C'est ultérieurement, chez le nourrisson, quand la pratique pluri-quotidienne d'injections devient un obstacle qu'il y a lieu d'associer une médication orale et d'action prolongée. Là encore, dans le choix des anticholinestérasiques dont nous disposons, dans leur posologie et dans leur association, aucune règle ne peut être établie de façon précise; chaque cas particulier nécessite des tâtonnements successifs pour arriver à un traitement synergique au maximum efficace mais souvent hésitant entre une insuffisance ou un surdosage.

Ce dosage ne sera pas définitif mais demandera à être réadapté avec l'évolution.

a) Cette évolution est des plus capricieuses; comment dès lors juger de l'effet exact d'un traitement ? Comment décider d'un traitement continu ou discontinu ?

- . GREER n'utilise un anticholinestérasique que lors des poussées.

- . Dans notre cas, depuis la rechute survenue en Avril 1964 après trois semaines d'arrêt thérapeutique, nous n'avons plus osé interrompre le traitement.

Théoriquement un myasthénique devrait se traiter comme un diabétique adaptant la posologie quotidienne aux besoins; en pratique il n'en est pas question chez un nouveau-né, un nourrisson voire un enfant.

Quoiqu'il en soit il n'est pas douteux que le traitement modifie l'évolution dans un sens favorable et les auteurs rapportent des chiffres concluants:

Avant la prostigmine, le décès des cas de myasthénie en général se faisait dans 90 % dans les 2 ans après le début.

Depuis le traitement, décès dans 15 à 20 % des cas mais malheureusement parfois dû à un excès thérapeutique avec crise cholinergique.

Pourtant sous traitement, il faudra toujours redouter les épisodes infectieux et les crises brutales d'asphyxie.

. Les infections, mêmes banales des voies respiratoires supérieures sont toujours à craindre chez le myasthénique traité.

Elles sont notées dans 5 observations sur 21 (LEVIN cas 1 - MACRAE - KETELAER - GREER et la nôtre).

Elles sont graves parce qu'à leur occasion peuvent réapparaître des troubles soit de la déglutition soit respiratoires, ou apparaître des signes jusque là inexistantes.

Elles demandent souvent dans leur suite une réadaptation de la posologie : MACRAE a remarqué une moindre efficacité du traitement à la suite d'une infection des voies respiratoires supérieures malgré le passage de 15 mg per os 3 fois par jour de prostigmine à 30 mg 4 fois par jour, son malade ayant alors 3 ans.

Lorsque l'enfant sera rendu à sa famille, celle-ci sera prévenue que toute élévation thermique devra être prise au sérieux; il ne faudra pas hésiter à faire réhospitaliser l'enfant soit à titre systématique soit devant la réapparition du moindre trouble, cela afin de pouvoir parer rapidement à toute atteinte respiratoire.

. Le second risque est en effet une crise d'asphyxie brutale, le traitement pouvant être suffisant, sous dosé ou surdosé. Dans sa publication, MACRAE rapporte le cas d'une fillette dont la myasthénie débute vers 3 ans $\frac{1}{2}$ et répond favorablement au traitement ; en effet plus tard elle fait une rechute soudaine et fatale, de type respiratoire, à l'occasion d'une infection banale...

Dans notre cas, nous pensons qu'il faut rattacher les deux accidents d'asphyxie brutaux et graves survenus les 29 Novembre et 8 Décembre 1963 à des excès thérapeutiques :

le 29 Novembre l'enfant qui était sous 150 mg d'aldactone par jour depuis le 27, reçut en plus $\frac{1}{4}$ de mg de prostigmine intramusculaire.

Le 8 Décembre, elle était toujours sous aldactone mais au 6e jour d'une association de corticothérapie dont on sait actuellement l'effet néfaste.

- II -

Si la prostigmine reste le traitement de base chez le nouveau-né, si ultérieurement son association avec un anticholinestérasique d'effet plus prolongé, donne satisfaction, il reste des cas où le traitement ne semble pas suffisamment efficace et l'on se tourne vers quelques nouvelles orientations, poussé aussi par un esprit de recherche et d'application de données plus récentes.

a) L'aldactone a été essayé dans notre cas, avant tout autre traitement, chez un nourrisson âgé alors de 7 mois. Nous en commissions les applications et les résultats chez l'adulte rapportés depuis GOTTILIEB en 1960, et en particulier en France dans le "colloque sur la spiro lactone" (Evian Juin 1962).

Elle interviendrait par échange des ions Na et K à travers les membranes cellulaires.

Aldactone --- blocage de la kaliurie --- augmentation du potassium cellulaire --- passage du potassium en excès dans les espaces extra-cellulaires et pénétration du sodium dans les cellules. Il en résulterait une dépolarisation de la membrane.

Quoiqu'il en soit des succès chez l'adulte, son utilisation chez notre nourrisson a été un échec, mais nous pensons que les modalités de son utilisation ne nous permettent pas de conclure de façon impartiale sur son effet véritable:

- Elle n'a été utilisée seule que 2 jours (les 27 et 28 Novembre 1963) puis 3 jours (les 30 Novembre et 1er et 2 Décembre), or dans les cas publiés, l'effet apparaît en général vers le quatrième jour.

- La suite de son administration jusqu'au 8 Décembre s'est faite en association avec du cortancyl (2 mg par jour au début; dose totale de 51 mg) en raison de la présence d'un aspect d'hypertrophie thymique. Or, si l'on admet que le mode d'action de l'aldactone se fait par l'intermédiaire d'une rétention potassique, quelle résultante peut être l'association aldactone-cortancyl ?

- Elle a même été dangereuse lors de son association avec 1/4 mg de prostigmine. Potentialisation de l'effet de la prostigmine ou simple effet cumulatif des deux produits ?

b) Nous avons été troublé par la présence et la constance d'un aspect radiologique d'hypertrophie thymique noté chez notre malade depuis la première radiographie thoracique le 28 Novembre 1963 jusqu'à celle du 26 Mars 1965 (donc à l'âge de 23 mois). Nous nous sommes posés le problème d'une éventuelle relation thymus myasthénie.

- Cette relation est classique chez l'adulte

Dans 50 à 80 % des cas selon les statistiques établies à l'autopsie systématique des myasthéniques.

50 % valeur moyenne admise.

70 % pour BARIETY grâce à la technique de médiastinographie gazeuse.

Inversement on a la notion qu'une quinzaine de cas de thymectomie ont été suivis de l'apparition d'une myasthénie.

- Cette relation existe chez l'enfant, une anomalie thymique ayant été notée à la radiographie ou à l'autopsie.

Dans notre série de 21 cas,

. BIEMOND a trouvé un thymus surnuméraire ectopique de la taille d'un oeuf de pigeon à l'autopsie du jumeau décédé à 3 mois.

. WIESENDANGER signale un aspect de restes thymiques à la radiographie pulmonaire pratiquée lorsque son malade avait 12 ans $\frac{1}{2}$. Il recevra deux séances de radiothérapie qui, jointes aux anticholinestérasiques, donneront un résultat satisfaisant.

Dans d'autres publications, il est aussi rapporté des anomalies:

. Existence d'un thymome à l'autopsie d'une fillette de 4 ans $\frac{1}{2}$ décédée de myasthénie dans un rapport de RADERMACKER.

. Gros thymus à l'autopsie d'un enfant de 11 ans dont l'affection débute quelques mois auparavant, rapporté par BOOTH.

. Processus dégénératif dans le thymus d'un enfant de 4 ans $\frac{1}{2}$ décédé de myasthénie grave: (THIBODEAU).

- Certes les autres cas de myasthénie à début néo-natal ne comportent pas d'anomalie thymique; mais les radiographies pulmonaires ont été pratiquées à l'âge du diagnostic c'est-à-dire de 1 à 22 ans. Cette affirmation ne peut donc s'appuyer que sur deux observations, celle de WALSH et celle de GREER.

- Enfin la notion récente du rôle physiologique du thymus, régulateur de l'immunité selon BURNET, responsable des désordres dans les maladies par autoanticorps, nous a fait rechercher la présence de ces éventuels anticorps antimuscles.

BEUENER les a retrouvés dans 2/10 cas de myasthénie

STRAUSS " " " 13/31 cas

HAMARD " " " 8/11 cas

THIVOLLET " " " 3/9 cas

Or ces auteurs remarquent la plus grande fréquence de réaction positive ou au moins plus positive lorsqu'il existe une anomalie thymique : les 3 cas de THIVOLLET; 5 des 8 cas de HAMARD.

Ces anticorps correspondraient à une fraction 7S de globulines gamma.

Ces recherches sont restées négatives et si la persistance conjointe des troubles et de l'hypertrophie thymique avait pu en toute hypothèse faire discuter pour une date ultérieure une éventuelle intervention sur ce thymus, plus peut-être par radiothérapie que par chirurgie, la régression passagère de cet aspect sous corticothérapie alors que les troubles myasthéniques persistaient et son involution spontanée à l'âge de 23 mois, ont tranché toute discussion.

Nous retiendrons pourtant quelques principes dictés par cette observation d'un nouveau-né myasthénique et porteur d'une hypertrophie thymique:

- La présence d'un aspect d'hypertrophie thymique est banale chez un nouveau-né ou un nourrisson; seule, sa persistance au delà d'un délai normal pourrait laisser envisager une éventuelle corrélation.

- Si l'on désire faire la part du thymus et de la myasthénie dans les troubles tels que les accidents de cyanose, notre expérience nous permet de préférer à la corticothérapie une radiothérapie classique (une séance de 60 à 80 r, un jour sur deux, avec un total de 500 r pour commencer).

CONCLUSIONS

La myasthénie à début néo-natal est une affection exceptionnellement rencontrée et diagnostiquée à cet âge comme en témoignent les 20 observations retrouvées dans la littérature et le rapport du cas personnel.

Sur ces 21 cas, 5 fois une incidence familiale a été notée.

L'étude des cas familiaux connus permet de montrer qu'ils sont d'autant plus fréquents que la myasthénie commence plus tôt. Pourtant, compte tenu d'un nombre statistiquement insuffisant, la référence aux critères d'une hérédité récessive ne permet pas de retenir une base génétique, alors même que cette incidence familiale est par trop troublante pour n'admettre qu'une simple coïncidence.

Les symptômes néo-nataux sont peu évocateurs, isolés ou associés indifféremment les uns aux autres et il faut penser à la myasthénie devant :

- Des troubles oculaires (ptosis, paralysie oculo-motrice)
 - Des troubles de la succion déglutition avec leur danger de fausses routes et le risque de retentissement sur l'état général.
- Ces deux groupes de signes sont les plus fréquents, ils peuvent l'un comme l'autre être isolés mais aussi associés à
- une faiblesse du cri
 - une hypotonie localisée à la face ou généralisée

- des troubles respiratoires à type de crise brutale d'asphyxie.

Tous ces signes peuvent poser en eux-mêmes ou par leur association autant de difficultés diagnostiques que le test à la prostigmine résoudrait. Mais nous pensons qu'il est préférable de pratiquer systématiquement une injection intramusculaire ou sous-cutanée de 1/8 mg de prostigmine chez tout nouveau-né qui présente les symptômes décrits et cela avant toute autre démarche diagnostique si l'examen clinique et les circonstances de la naissance n'apportent pas d'autres éléments.

Ce test est sans danger et il n'y a que dans la myasthénie qu'il donne un résultat aussi spectaculaire.

L'évolution avec ses périodes de rémission et de rechute sera encore nécessaire au diagnostic et l'on comprend les difficultés à affirmer la myasthénie chez le nouveau-né; dans les cas où une amélioration spontanée ou provoquée s'est faite dans les premiers jours, on ne pourra de façon certaine éliminer ou affirmer la myasthénie avant la première rechute.

Même sous traitement les épisodes infectieux les plus banaux sont à redouter car ils risquent d'occasionner une rechute ou une aggravation dont la manifestation la plus grave est une crise brutale d'asphyxie, le décès s'en étant suivi dans deux observations sur vingt et une.

Sans doute d'ailleurs les enfants décédés dans un tableau brutal d'insuffisance respiratoire avec encombrement bronchique, pouvaient bien être porteurs d'une myasthénie étant donné la notion d'une atteinte familiale. Ce qui laisse supposer l'existence d'un certain nombre de myasthénies à début néo-natal non dépistées.

Le traitement sera entrepris au plus tôt avec de la prostigmine chez le nouveau-né puis en association avec un autre anticholinestérasique d'effet retardé.

Aucune règle précise ne peut être donnée, la recherche de la dose adéquate se faisant par tâtonnement dans chaque cas. Il sera constamment surveillé et réadapté en fonction de l'évolution.

La présence d'une hypertrophie thymique malgré les relations connues myasthénie-thymus, ne devra pas faire oublier qu'elle est banale chez un nouveau-né ou un nourrisson. Si toutefois on veut faire la part de ce qui revient au thymus et à la myasthénie ou si cet aspect d'hypertrophie est anormalement prolongé, on préférera, vu les dangers de la corticothérapie (aggravation du tableau clinique) une radiothérapie classique.

THESE SOUTENUE PAR M. LAMIT

CONCLUSIONS

La myasthénie à début néonatal est une affection exceptionnellement rencontrée et diagnostiquée comme en témoignent les vingt observations retrouvées dans la littérature et le rapport du cas personnel.

Sur ces vingt et un cas, cinq fois une incidence familiale a été notée.

Les symptômes néonataux sont isolés ou associés per évocateurs :

motrice

- des troubles oculaires avec ptosis et paralysie oculo-
- des troubles de la succion déglutition
- une hypotonie localisée ou généralisée
- une faiblesse du cri
- des troubles respiratoires avec crise brutale d'asphyxie

Ils devront entraîner la pratique systématique d'un test à la prostigmine, confirmant mieux que tous les autres examens, le diagnostic.

L'évolution est caractérisée par ses périodes de rémission et de rechute, ses risques d'accidents déclenchés par une infection.

Le traitement aura une influence sur tous les signes, il sera continu et régulièrement réadapté.

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 3 juin 1965

Le Président de
la Thèse :
Pr. JEUNE

Vu, le Doyen :
J. F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l' Université,

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ALTER M., TALBERT O.R. - Myasthenia gravis in one monozygotic twin.
Neurology 1960, 10, 8 : 793-798.
- BARIETY M., COURRY C. - Le médiastin et sa pathologie.
Ed.Masson et Cie 1958 p.335-350.
- BARNES R.A., ITO P.K., KAWAICHI G.K.- Myasthenia gravis; report
of its occurrence in 21 months old infant.
Am.J.Dis.Child.1942, 63, 2 : 354-356.
- BENASSI P., DONELLI A. - Contributo clinico alla conoscenza della
myasthenia gravis nell'infanzia.
Revista sperimentale de freniatria e medecine legale
delle alienazioni mentali 1957, 81, 2 : 379-391.
- BERNHEIM M., FRANCOIS R., ROUX J., MOURIQUAND Cl. - Quelques as-
pects étiologiques des accidents de la déglutition
dans la période néo-natale.
Pédiatrie 1955, 10, 1 : 70.
- BIEMOND A., Van TROTSBURG L.- Over congenitale en infantile
myasthenie.
Maandschrift voor kindergeneeskunde 1955, 23,5:155-164.
- BIENNIER A. - Les manifestations respiratoires de la myasthénie.
Leur traitement par les techniques de ventilation
assistée.
Thèse Lyon 1963.
- BORNSTEIN B. - Familial early infantile myasthenia gravis.
Acta Paediatrica 1953, 42, 5 : 442-452.
- BOUDIN G., PEPIN B., AUFFERT M. - A propos de trois cas de
myopathie oculaire.
Revue neurologique 1960, 102, 2 : 173-177.
- BOWMAN J.R. - Myasthenia gravis in young children. Report of three
cases. One congenital.
Pediatrics 1948, 1, 4 : 472-477.
- Colloque sur la spirolactone - Evian 4 et 5 Juin 1962.
Ed. J.B. Baillière et Fils p.381-420.

- DALLOZ J.C. - Les myasthénies et les "syndromes myasthéniformes" de l'enfant et du nouveau-né.
Actualités pédiatriques 4e série p.139.
- DALLOZ J.C., BOY J.L., PAILLARD J., LERIQUE J. - Hypotonie musculaire congénitale bénigne et syndrome de Moebius. A propos d'une observation avec étude de la réflectivité électromyographique et biopsie musculaire.
Annales Paediatrici 1964, 203, 1 : 1-17.
- DELHERM L. - Nouveau traité d'électroradiothérapie.
Ed.Masson et Cie 1951 p. 1189-1194.
- DESCAMPS L. - Myopathie familiale oculo-bulbo faciale avec poussées myasthéniformes périodiques.
Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica 1955, 55, 4 : 351-356.
- FARDEAU M. - Myasthénie.
Revue du Praticien 1964, 14, 5 : 497-511.
- FARRIAUX J.P. - Physiologie et pathologie de la déglutition en pédiatrie.
Thèse Lille 1962.
- FOLDES F.P., Mc NAIL P.G. - Unusual familial occurrence of myasthenia gravis.
J.A.M.A. 1960, 174, 4 : 418-420.
- FONTAINE M. - Les symptômes oculaires de la myasthénie.
Thèse Paris 1950.
- FRANCOIS J., et Coll.- Symptômes oculaires de la myasthénie.
Acta. Neur. Psych. Belg.1955, 55, 4 : 321-343.
- GIROUD M. - Etat actuel du traitement de la myasthénie.
Cahiers Médicaux Lyonnais 1963, 39, 1 : 29-42.
- GOTTLIEB B., LAURENT L.P.E. - Spirolactone in the treatment of myasthenia gravis.
Lancet 1961, 2, 7201 : 528 .
- GOULON M., TOURNILHAC M., LORIN M.C., NOUAILHAT F. - Myasthénie familiale (A propos de deux soeurs atteintes de myasthénie)
Rev. Neurol.1960, 103, 2: 109-117.
- GREER M., SCHOTLAND M. - Myasthenia gravis in the newborn.
Pediatrics 1960, 26, 1 : 101.

- GUINOT J. - (id. Warot) Myasthénie infantile chez deux frères.
Thèse Lille 1961-62.
- HAMARD M., et Coll. - La recherche des anticorps antinucléaires
par immunofluorescence. Etude de 1430 sérums.
Rev. F. Et. Clin. et Bio. 1964, 9, 7 : 716-728.
- HART H.H. - Myasthenia gravis with ophtalmoplegia and constitu-
tional anomalies in sisters.
Arch. Neurol. Psychiat. 1927, 18, 3 : 439-443.
- HEINZEN H., BAASCH E. - Ophtalmoplegie bei Kongenitaler Myasthenia
gravis.
Ophtalmologica 1955, 129 : 335.
Méd. et hygiène 1954, 278 : 422 .
- JEUNE M., VINCENT P., HUMBERT G., LEVRAT R. - Note préliminaire
sur l'emploi d'une spirolactone dans le traitement
de la myasthénie.
Lyon Médical 1962, 207, 21 : 1343-1352.
- KETELAER Ch.J. - Une myasthénie congénitale prolongée dans l'en-
fance.
Acta neurol.et psychiat.Belg. 1955, 55, 4 : 309.
- KEYNES G. - The results of thymectomy in myasthenia gravis.
Brit.Med. J. London 1949, 2 : 611-616.
- KEYNES G. - Surgery of the thymus gland; second (and third) thoughts.
Lancet 1954, 1 : 1197-1202.
- KIBRICK S. - Myasthenia gravis in the newborn.
Pediatrics 1954, 14, 4 : 365.
- KURLAND L.T., ALTER M. - Surrent status of the epidemiology and
genetics of myasthenia gravis.
In Myasthenia gravis H.R. VIETS, Thomas Edit.Springfield
1961 p.307.
- LELONG M., et Coll. - Myopathie chez une fille de neuf ans révélée
à la naissance par une hypotonie musculaire généralisée.
Arch. Fr. de Péd. 1962, 5 : 581.
- LEVIN P.M. - Congenital myasthenia in sibling.
Arch.Neurol. et Psychiat. 1949, 62, 6: 745-758.
- MACKAY R.I. - Congenital myasthenia gravis.
Arch.Dis. Childhood 1951, 26, 128 : 289-293.

- MACRAE D. - Myasthenia gravis in early childhood.
Pediatrics 1954, 13, 6 : 511.
- MANCUSI - UNGARO L. - Familial myasthenia gravis.
Ann. Int. Med. 1945, 23, 3 : 249-251.
- MARIE J., HENNEQUET A., BRETAGNE A., MELIKIAN B., HATTON F. -
Syndrome myasthénique congénital.
Sem. des Hôp. - Annales de Pédiatrie 1961, 8, 1:177-182.
- MARINI G. - La miastenia grave nella infanzia.
La clinica Pediatrica 1962, 44, 10 : 700.
- MASSON R., GIRARD P.F. - Contribution à l'étude de la myasthénie.
Ses formes anormales et son traitement actuel.
Rev.Lyon.Méd. 1953, 2,5 : 175-188.
- MILLICHAP J.G., DODGE P.R. - Diagnosis and treatment of myasthenia
gravis in infancy, childhood and adolescence. A study
of 51 patients.
Neurology 1960, 10, 11 : 1007-1014.
- MOUNIER-KUHN P., PERSILLON A. - Troubles de la déglutition chez
l'enfant.
Pédiatrie 1955, 10, 1 : 37 - 59.
- OSSERMAN K.E. Myasthenia gravis.
Grune and Stratton New-York et London 1958.
- RADERMECKER J. - La myasthénie du nouveau-né et de l'enfant
(A propos de deux observations anatomocliniques).
Acta Neurol et Psychiatr.Belg. 1954, 54, 7: 489-524.
- RILEY H.A., FROCHT M. - Myasthenia gravis: familial occurrence.
Arch.Neurol.and Psychiat.1943, 49, 6 : 904-909.
- ROTHBART H.B. - Myasthenia gravis in children, its familial inci-
dence.
J.A.M.A. 1937, 108 Février: 715-717.
- SCHERRER J., BOURQUIGNON A. - Aspects électrophysiologiques de la
myasthénie.
International Journal of Neurology 1961, 2, 3 : 249.
- STRICKROOT F.L., SCHAEFFER B.L., BERGS H.L. - Myasthenia gravis
occurring in infant born of a myasthenic mother.
J.A.M.A. 1942, 120 : 1207.
- THIBODEAU R., CARON W. - Un cas de myasthénie infantile grave
traité avec succès par la thymectomie.
Laval.Medical 1954, 19, 2 : 166-173.

- THIEBAUT F., ISCH F., ISCH-TREUSSARD C. - Diagnostic électromyographique de la myasthénie.
Rev.Neurol. Fr. 1953, 88, 1 : 3-17.
- THIVOLLET J., KRATCHKO A. - Anticorps antimuscles et antinucléaires au cours de la myasthénie.
Rev. Fr.et Clin. et Bio 1964, 9, 2 : 212-215.
- VALDES HUERTA J. - Miastenia grave en la primeria infancia.
Revista Cubana de Pediatria 1955, 27, 4 : 241.
- VAN BOGAERT L., RADEMECKER J.- L'évolution de nos connaissances sur la myasthénie de Thomas Willis à Walker.
Acta Neurol. et Psychiatr.Belg. 1955, 55, 4: 287-308.
- WALKER R.P. - Congenital myasthenia gravis.
Am.J. of Dis. of Children 1953, 86, 2 : 198.
- WALSH F.B., HOYT W.F. - External ophtalmoplegia as part congenital myasthenia in siblings; myasthenia gravis in children ; report of a family showing congenital myasthenia.
Am. J. Ophtal. 1959, 47, 2 : 28-34.
- WAROT P., DELAHOUSSE J. - Myasthénie infantile chez deux frères.
Lille Médical 1964, 9, 8: 690-695.
- WEGMANN T., FLEISCH A.O. - Zur Behandlung der Myasthenia Gravis.
Schweiz.Med.Wschr. 1957, 87, 11: 259-263 (id.Heinzen).
- WIESENDANGER M., BAASCH E. - Myasthenia gravis im Kindesalter.
Deutsch.Z. Nervenheilk. 1962, 184 , 1 : 23-43.
- WYLLIE W.G., BODIAN M., BURROWS N.F.E.- Myasthenia gravis in children.
Arch.Dis.Childhood 1951, 26, 129 : 457-465.

TABLE DES MATIERES

Première partie

		<u>Pages</u>
I -	Introduction	1
II -	Historique	6
III -	Rapport des observations	9
	A - personnelle	9
	B - de la littérature	17
	C - problème du cas de J.MARIE.....	30

Deuxième partie

I -	Considérations étiologiques	35
II -	Symptômes néo-nataux	45
III -	Diagnostics différentiels	55
IV -	Test à la prostigmine et autres examens..	65
V -	Evolution	71
VI -	Traitement	80
	Conclusions	89
	Bibliographie	92

